

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1940-1941. — N° 59

SUR LA MYÉLOSE ÉRYTHRÉMIQUE AIGÜE

(MALADIE DE DI GUGLIELMO)

Etude critique
de quelques Syndromes Erythroblastiques Aigus
ou Subaigus

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 3 juillet 1941.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Dominique PICARD

Né à Lyon, le 14 Juillet 1914.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
G. PATISSIER

1941

SUR LA MYÉLOSE ÉRYTHRÉMIQUE AIGUË
(MALADIE DE DI GUGLIELMO)

Etude critique de quelques Syndromes Erythroblastiques
Aigus ou Subaigus



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554213_0033

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1940-1941. — N° 59

SUR LA MYÉLOSE ÉRYTHRÉMIQUE AIGÜE

(MALADIE DE DI GUGLIELMO)

Etude critique
de quelques Syndromes Erythroblastiques Aigus
ou Subaigus

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 3 juillet 1941.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Dominique PICARD

Né à Lyon, le 14 Juillet 1914.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
G. PATISSIER

1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN,
PAVIOT, NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET
BÉRARD, COURMONT, GUIART, PIERY

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT
Cliniques chirurgicales	SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL
Clinique ophtalmologique	LERICHE (en mission)
Cliniques dermatologique et syphiligraphique	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET
Clinique médicale infantile	FAVRE
Clinique gynécologique	LEPINE (J.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	MOURIQUAND
Clinique urologique	COTTE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	X...
Chimie biologique et médicale	CHALIER (J.)
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	X...
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN
Anatomie pathologique	CORDIER
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie ...	J. F. MARTIN
Médecine légale	SANTY
Hygiène	ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie	MAZEL
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX
	LEULIER
	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un Cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon.)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

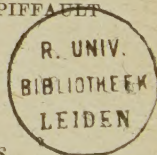
AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUT	CLAVEL	FROMENT (R.)
CHAMBON	CROIZAT	LEVRAI	MARTIN (P.-E.)
REVOL	DELORE	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	JOSSERAND	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	MORIN	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	PIGEAUD	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

Examineurs de la Thèse

M. MOURIQUAND, *Président.*
MM. FROMENT, NOËL et GATÉ, *Assesseurs.*

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



En me présentant devant ceux de mes Maîtres qui doivent juger ma thèse, c'est à eux que je veux tout d'abord dire ma vive reconnaissance et mon respectueux attachement.

Monsieur le Professeur MOURICQUAND a bien voulu me faire l'honneur de présider mon jury et de donner à ce travail la sanction de sa haute autorité scientifique.

Monsieur le Professeur FROMENT, après m'avoir depuis longtemps guidé par ses conseils, a bien voulu m'accueillir comme interne dans son service et me permettre ainsi de continuer, de la façon la plus fructueuse, le cours de ma formation clinique interrompue par les circonstances.

Monsieur le Professeur GATÉ m'a reçu dans son service avec la plus grande amabilité et j'ai pu profiter, pendant un temps malheureusement trop court, de son enseignement vivant et précis.

Monsieur le Professeur NOËL, enfin, m'a accueilli dans son laboratoire avec une cordialité dont je suis chaque jour touché ; il n'a pas épargné son temps pour suivre de près et guider l'élaboration de cette thèse.

Je remercie aussi tout particulièrement Monsieur le Docteur PÉHU, qui a inspiré le sujet de mon travail et qui a bien voulu présider à son exécution.

Me voici parvenu à la fin de mes études médicales ; c'est en même temps le début d'une existence nouvelle où mon but doit être de faire fructifier, au profit de mon

prochain, tout ce que j'ai reçu. Que ma thèse soit donc le témoignage de l'engagement que je prends, pour l'avenir, vis-à-vis de tous ceux à qui je pourrai être appelé à apporter de l'aide.

Cet engagement, je le prends devant ceux à qui je dédie mon travail d'aujourd'hui et celui de demain :

Ceux qui partageront et enrichiront ma vie : ma femme et mes enfants ;

Ceux qui m'ont formé, qui n'ont pas épargné leur peine pour m'aider et me préparer, et à qui j'exprime ici ma profonde gratitude :

mes parents,

mes maîtres à la Faculté de NANCY :

M. le Professeur R. COLLIN,

M. le Professeur Agrégé P. FLORENTIN,

M. le Professeur J. WATRIN ;

auprès d'eux je me suis initié à la discipline de la vie de laboratoire, j'ai connu le prix du travail soigné et de la critique rigoureuse dans la recherche scientifique : ils m'ont enfin toujours donné l'appui d'une sollicitude désintéressée et entraînante ;

mes maîtres dans les Hôpitaux de NANCY :

Externat :

M. le Professeur JACQUES,

M. le Professeur Agrégé LAMY,

M. le Professeur G. MICHEL †

qui m'a conduit dans les premières années de mes études ; comme tous ceux qui ont eu le bonheur de l'approcher, je garde très vivant le souvenir de sa personnalité si attachante et de son bel exemple moral ;

M. le Professeur Agrégé ROUSSEAU,

M. le Professeur CAUSSADE,

M. le Professeur FRÜHINSHOLTZ.

Internat :

M. le Professeur RICHON,

auprès de qui j'ai reçu tout l'essentiel de ma formation médicale ;

M. le Docteur J. GIRARD,

M. le Professeur DROUET ;

mon maître, M. le Docteur P. E. WEH.

dans son service de l'Hôpital Tenon et dans son laboratoire, où il m'avait aimablement accueilli, j'ai appris les fondements solides de l'hématologie ;

mon maître, M. le Prof. Agrégé MELNOTTE

dont l'enseignement clinique m'a été précieux et dont la personnalité restera toujours pour moi un exemple.

mes maîtres dans les Hôpitaux de LYON

M. le Professeur FROMENT,

M. le Professeur GATÉ,

M. le Docteur BERTOYE,

qui m'a permis de suivre, comme interne, dans son service, son enseignement riche d'expérience et dont l'accueil m'a été un grand encouragement ;

Je dédie enfin ce travail à tous mes amis et à mes camarades :

Ceux de NANCY, mes aînés qui m'ont souvent aidé, et mes contemporains ; tous ceux dont il m'est dur d'être depuis si longtemps séparé.

Ceux de l'Internat de LYON, auprès de qui j'ai trouvé un accueil cordial que j'apprécie vivement.

INTRODUCTION

L'érythrémie ou myélose érythémique aiguë, décrite aussi sous le nom d'érythromyélose aiguë, est une hémopathie rare, individualisée assez récemment et très peu connue en France.

Si son importance est minime en pratique courante, en raison de sa rareté, elle est considérable pour le spécialiste, car cette affection vient « combler une lacune » de la classification nosographique moderne des hémopathies, et confirmer par là même la valeur de cette classification.

Il semble malheureusement exister encore à son sujet quelques malentendus; malgré le cadre très précis où l'a inscrite Di GUGLIELMO ; il serait regrettable que la littérature s'enrichît de publications imprécises et d'interprétation erronée, qui risqueraient d'introduire et d'entretenir la confusion dans un domaine qu'il est encore temps de préserver. L'hématologie est semblable à une forêt dont les taillis touffus arrêtent le regard et masquent les futaies ; ce n'est pas sa faute, mais celle des hématologistes qui n'ont peut-être pas toujours uni leurs efforts pour l'élaguer utilement ; on leur en fait à juste titre le reproche.

Ainsi s'explique le titre de ce travail : nous voudrions lui assigner pour but de contribuer à faire connaître en France l'érythremie aiguë, d'une part : de rappeler d'autre part le cadre où il faut la limiter, tel qu'il a été défini d'emblée et de façon définitive par DI GUGLIELMO. Pour cela, nous nous proposons de faire l'étude critique d'un certain nombre d'observations récentes qui s'y rapportent : l'occasion nous en est fournie par deux cas observés et publiés dernièrement à Lyon. Nous tenons à remercier ici MM. PALLARD et VACHON, MM. MOURQUAND et WENGER, qui ont eu l'amabilité de nous permettre de les étudier et de nous en servir. Enfin, c'est avec un vif plaisir et une grande reconnaissance que nous remercions M. PÉHU et M. le Professeur NOËL qui ont inspiré ce travail ; nous n'aurions pas eu la prétention de l'entreprendre sans l'aide de leur connaissance approfondie de la question et sans l'appui de leur autorité.

Vous regrettons de ne pas apporter une documentation aussi complète que nous l'aurions désirée. Les circonstances actuelles nous ont empêché de prendre connaissance d'un certain nombre de travaux étrangers récents, dont nous n'ignorions pourtant pas l'existence.

DÉFINITION — HISTORIQUE

C'est à l'école hématologique italienne, animée aujourd'hui encore par son éminent fondateur, FERRATA, que nous devons l'essentiel de nos connaissances sur l'érythémie aiguë.

Le premier cas fut publié en 1923 par DI GUGLIELMO au Congrès de Médecine de Rome. Mais en réalité l'histoire de l'érythémie aiguë remonte plus haut, car les travaux de l'école italienne avaient fait pressentir son existence avant même qu'elle ne fût décrite ; dès 1917, DI GUGLIELMO décrivait sous le nom de myélose érythroleucémique une affection primitive du tissu myéloïde, caractérisée par une prolifération intense et anormale des divers éléments de ce tissu, série rouge et série blanche granuleuse. (Nous reviendrons plus loin sur la signification précise qu'il faut attribuer au terme de myélose, introduit dans la nosographie par les auteurs italiens). Il développait sa conception dans les années suivantes, en 1920 d'abord, puis en 1923, dans le traité de FERRATA. Les documents s'accumulèrent ensuite rapidement et les conceptions de DI GUGLIELMO aidèrent à classer et à clarifier au fur et à mesure de leur apparition les faits grâce auxquels s'édifiait le vaste chapitre

des érythroblastoses de l'enfance. « On peut dire que dès la description systématique de la myélose érythroleucémique, la conception de l'érythrémie était déjà claire dans l'esprit de DI GUGLIELMO : la case était créée, il n'y avait plus qu'à attendre le cas clinique pour pouvoir la remplir » (BASERGA).

*
**

Après la première observation de 1923, quelque peu incomplète, l'affection fut individualisée de façon définitive par deux autres publications de DI GUGLIELMO, en 1926 et 1928 ; elles se rapportent toutes deux aux mêmes cas cliniques, l'un d'érythroblastose suraiguë du nouveau-né, l'autre d'érythrémie aiguë proprement dite chez un homme de 50 ans. Ce dernier, rapporté en détails et suivi d'une vérification anatomique complète, est considéré comme l'observation « princeps ».

Dès lors, l'érythrémie aiguë peut être définie, et voici le texte même de DI GUGLIELMO : « La myélose érythrémique aiguë de l'homme est une entité morbide bien définie dans ses aspects cliniques et dans son substratum anatomique. Elle se présente cliniquement comme une maladie aiguë fébrile avec hépato et splénomégalie, constamment mortelle, presque toujours à brève échéance (de un à deux mois) et exceptionnellement après une évolution plus prolongée dans les formes subaiguës, où la fièvre peut manquer. Son substratum anatomique est constitué par une hyperplasie du système érythropoïétique avec anaplasie, d'autant plus accentuée que le processus est plus aigu, manifeste dans la moelle osseuse et dans d'autres organes, spécialement le foie et la rate ;

un autre caractère anatomique, non pas constant, mais très fréquent, est l'hyperplasie souvent importante des éléments réticulo-histiocytaires. Les caractères hématologiques reflètent en général assez fidèlement les altérations des centres, c'est-à-dire qu'on observe dans le sang circulant des éléments « immatures » de la série rouge, jusqu'aux plus bas situés dans l'échelle génétique (pro-érythroblastes ou pro-mégalo-blastes), leur nombre pouvant varier suivant les cas et suivant les diverses phases de la maladie ».

Avant cette dernière publication, deux auteurs italiens qui avaient connaissance des travaux de DI GUGLIELMO, faisait connaître chacun un cas d'érythrémie aiguë : ESPOSITO (1926) et OMODEI-ZORINI (1927). Les cas de FONTANA (1929) sont d'interprétation discutable, mais CANALE publie en 1930 un cas typique, rigoureusement comparable à la description de DI GUGLIELMO. Ensuite, les publications se multiplient, toujours en Italie : en 1931, FORTI, BARILE, PREBIL ; puis LATTES (1932) ; enfin, en 1933, NOTO, PARADISO, MANAI, LAZZARO, BRACALONI, BRUGI, FONTANA et PETTINARI. Déjà, quelques variétés cliniques et hématologiques se dessinent à côté de la forme typique ; certains cas, même, en diffèrent trop pour pouvoir y être rattachés ; ainsi, celui de PARADISO, au sujet duquel est introduit le terme d'« érythrémie chronique » : il faut aussi rejeter le cas de STEFANUTTI (1934). Trois observations, enfin, paraissent en 1936, celles de MIRAGLIA, de FRUGONI, de STORTI ; cette dernière est, elle aussi, discutée.

C'est en 1936 que se fait la première mise au point générale de la question, qui a pris désormais une im-

portance suffisante pour que le deuxième Congrès de la Société Italienne d'Hématologie, réuni à Turin, mette à son ordre du jour « les Erythrémiés » : DI GUGLIELMO y présente un rapport clair et précis, auquel il faut se référer lorsqu'on aborde l'étude des érythrémiés. Un certain nombre d'auteurs apportent au Congrès des observations nouvelles ; il faut retenir comme authentique celles de POUCHÉ et de BENEDETTI. C'est au cours du Congrès de Turin que, sur la proposition de MICHELI, les auteurs italiens décident d'attacher le nom de DI GUGLIELMO à la maladie qu'il avait décrite ; cette dénomination, si parfaitement justifiée, a été partout adoptée.

En 1937, paraissent encore deux observations italiennes, celles de BOCCINI et un nouveau cas de DI GUGLIELMO ; et c'est au cours de la même année que paraissent pour la première fois, hors d'Italie, des travaux sur l'érythémie aiguë : une observation sud-américaine (BRUERA et PICENA) et une observation belge (DUSTIN).

L'année 1938 est celle des mises au point, des travaux d'ensemble ; nous y trouvons une revue générale de TARSITANO, et trois autres publications de grande importance. C'est d'abord un article en français de DI GUGLIELMO, dans la Revue Belge des Sciences Médicales ; l'auteur y fait une étude brève, mais très complète et précise, de la maladie qui porte son nom, sans étendre son exposé à toutes les myéloses érythémiques, comme dans son rapport de 1936. Il insiste sur l'individualité bien limitée de la maladie et attire l'attention sur la nécessité de ne pas classer sous le nom d'érythémie aiguë des syndromes voisins qui s'en rapprochent sans en présenter tous

les caractères essentiels. Cet exposé peut utilement servir de base à l'étude que nous nous proposons ; notre intention est d'insister dans le sens que l'auteur y indique. Deux monographies paraissent la même année, celle de BASERGA, en Italie, extrêmement détaillée et ne laissant aucun point dans l'ombre (c'est l'ouvrage le plus important et le plus complet sur la question) et celle de Mme de RODELLEC DU PORZIC (thèse de Paris) ; ce travail, inspiré par P. CHEVALLIER, est le premier qui ait paru en France sur le sujet ; il apporte deux cas nouveaux, dont l'un est publié d'autre part par P. CHEVALLIER et Mme ELY.

Nous n'énumérerons pas ici les diverses observations publiées depuis 1938, car nous nous réservons de les résumer plus loin et de les discuter. Nous signalerons seulement ici les plus récentes revues générales : celle de BIANCHI (1939), celle de PARADISO et REITANO (1939) et en France celle de notre Maître, M. le Dr PEHU (1939). Actuellement, l'érythémie aiguë est connue dans le monde entier, puisque parmi les observations récentes, nous en trouvons en France, en Suisse, au Brésil, au Japon.

*
**

Nous avons fait remonter l'histoire de l'érythémie aiguë aux travaux de DI GUGLIELMO qui l'ont individualisée ; non seulement la maladie devait exister auparavant, mais il est certain que plusieurs cas ont été observés et publiés sous des noms divers avant 1923. Mme de RODELLEC DU PORZIC s'est livrée au patient travail de rechercher ces cas dans la littérature, et c'est sur l'en-

semble des observations ainsi recueillies et ajoutées à celles qui sont postérieures à 1923-28, qu'elle base son étude. Elle a dépouillé, en particulier, le groupe de l'ancienne leucanémie. Sur les 10 cas retrouvés de cette façon et qu'elle résume dans sa thèse, certains sont authentiques à coup sûr ; d'autres le sont peut-être, mais la preuve n'en est pas suffisante.

Pour notre part, nous ne reviendrons pas sur ce travail, et nous préférons même n'en pas tenir compte, estimant que les observations n'ont de valeur qu'à partir de la publication « princeps » ; car quelle que soit l'indépendance d'esprit d'un clinicien, il est toujours influencé par les notions courantes de son temps, et la façon même dont il note ses observations, l'importance relative qu'il donne aux détails s'en ressentent. Dans le domaine de l'hématologie, plus que dans aucun autre, il faut être prudent et sacrifier délibérément à la clarté. Comme BASERGA, nous ne tenons compte, par conséquent, que des observations parues depuis que l'on connaît, à proprement parler, l'érythrémie aiguë.

Première Partie

LA FORME TYPIQUE
DE
L'ÉRYTHRÉMIE AIGUË
MALADIE DE DI GUGLIELMO

Nous donnerons dans cette première partie un bref exposé d'ensemble de la forme typique de la Maladie de Di Guglielmo ; notre intention n'est pas de faire une nouvelle monographie complète, mais simplement de fixer les caractères essentiels de la maladie, tels qu'ils résultent des descriptions antérieures à 1939, et en particulier des travaux de Di Guglielmo.

CHAPITRE I

ÉTIOLOGIE

Il n'y a presque rien à dire sur l'étiologie de l'érythémie aiguë. Elle frappe indifféremment les deux *sexes*, peut-être davantage le sexe masculin, et survient à tous les *âges* de la vie, depuis les premiers mois jusqu'au delà de la cinquantaine ; cependant elle ne semble pas avoir été observée avant 5 mois ; elle est moins fréquente chez le grand enfant que chez le nourrisson et, en ce qui concerne l'adulte, elle frappe de préférence les sujets jeunes. Il faut donc distinguer suivant l'âge, deux formes principales : celle du nourrisson (après 5 mois) et celle de l'adulte jeune.

Il ne semble pas exister d'*influence héréditaire ou familiale*, non plus que de *contagiosité* ou d'*épidémicité*. Dans l'état actuel des connaissances sur la maladie, il n'y a rien de surprenant que la majorité des cas ait été observée en Italie, où elle est connue depuis plus long-

temps ; il est possible qu'elle y soit, en effet, plus fréquente, comme il semble que cé soit le cas pour d'autres hémopathies ; on ne pourra en juger que lorsqu'elle sera mieux connue dans tous les pays et lorsque les statistiques, portant sur un plus grand nombre de cas, seront • devenues comparables. En Italie du moins, sa fréquence semble à peu près égale à celle de la leucémie aiguë.

Il ne semble exister, par ailleurs, aucune cause prédisposante particulière ; la maladie survient presque toujours en pleine santé et chez des sujets indemnes de tares antérieures.

La cause déterminante de la maladie est totalement inconnue.

CHAPITRE II

SYMPTOMATOLOGIE

ÉTUDE CLINIQUE

Début. — Il est très variable, mais presque toujours insidieux, sans rien de caractéristique, comme dans la plupart des hémopathies. Pendant une courte période, qui excède rarement quelques jours, apparaissent des troubles de l'état général : lassitude, asthénie, inappétence, céphalées, frissons. Il n'y a pas de fièvre à ce moment, ou tout au plus un petit mouvement thermique qui n'excède pas 38°. On a signalé de petits troubles de la menstruation (Barile), quelques douleurs articulaires (Barile, Brugi). Dans deux cas (Lazzaro, Forti), ce sont des manifestations hémorragiques qui ont attiré l'attention. Chez le nourrisson, les signes de début sont plus imprécis encore : l'anorexie est fréquente, mais l'attention semble presque toujours avoir été attirée

avant tout par une pâleur extrême, apparue rapidement, plus précoce à cet âge que chez l'adulte.

Telle est la période « prodromale » (Di Guglielmo), d'une durée de 8 à 10 jours, à laquelle fait suite la période d'état, généralement marquée par l'apparition de la fièvre.

*
**

Là symptomatologie est le plus souvent assez banale ; elle évoque l'idée d'une forme grave, aiguë, d'une maladie du sang, mais les signes cliniques ne peuvent guère donner d'indication sur sa nature.

ASPECT DU MALADE : ÉTAT GÉNÉRAL. — Le malade est toujours pâle, cette pâleur est intense, aussi bien sur les téguments que sur les muqueuses ; c'est un des signes les plus précoces et c'est d'emblée le plus frappant : parfois la teinte est légèrement subictérique.

Si les masses musculaires ont quelquefois fondu, du moins le pannicule adipeux est conservé ; comme beaucoup de grands anémiques, ces sujets sont « pâles et gras ».

A cette période de la maladie, il n'y a pas d'œdèmes ; du moins ne sont-ils signalés que dans les cas de Braccaloni, de Manai (mais il s'agissait d'une cancéreuse), de Lazzaro ; ils n'apparaîtront guère qu'à la période terminale.

Le malade est profondément *asthénique* ; il est rapidement contraint à garder le lit, et devient bientôt incapable de tout effort ; il est profondément abattu.

FIÈVRE. — *C'est un symptôme constant de la maladie ; elle affecte des types très divers. Elle fait rarement son apparition dès la période de début, plus souvent elle n'apparaît qu'à la période d'état, qu'elle caractérise essentiellement. Elle consiste d'abord en petits mouvements fébriles qui atteignent 38° ou 38°5 ; assez rapidement elle atteint 39°, et s'élève souvent à 40° et davantage à la fin de l'évolution ; elle est donc progressive dans l'ensemble, mais elle conserve presque toujours les deux caractères suivants : elle est rémittente, avec parfois de grandes oscillations ; elle est irrégulière. On retrouve ces deux caractères de la fièvre dans la plupart des hémopathies aiguës fébriles, en particulier dans la leucémie aiguë. Mais ils n'ont rien d'absolu : on a signalé des fièvres de type continu à 39° ou 40° ; dans d'autres cas la température n'a guère dépassé 38°. Chez le même malade, au cours de l'évolution, la fièvre peut passer d'un type à l'autre, par périodes successives.*

APPAREIL CIRCULATOIRE. — Le *pouls* est souvent irrégulier, presque toujours rapide, en disproportion avec la température. On a souvent signalé un *souffle systolique* mésocardiaque. Dans un cas, l'autopsie a confirmé l'existence, reconnue cliniquement, d'une myocardite dégénérative (Canale). En somme, comme dit Baserga, on rencontre très fréquemment la symptomatologie du « cœur anémique ».

APPAREIL RESPIRATOIRE. — De même aussi que dans toutes les anémies graves, le malade est souvent oppressé

et présente une *dyspnée* à type de tachypnée intense, exagérée par l'effort. On a signalé des *phénomènes pulmonaires inflammatoires* (bronchites, cortico-pleurites, broncho-pneumonies), surtout chez l'enfant ; mais il semble s'agir d'épiphénomènes tout à fait accessoires et en tous cas secondaires.

Les troubles cardiaques et respiratoires (tachycardie, dyspnée d'effort) s'accroissent progressivement au cours de l'évolution ; il peut même survenir des signes de défaillance cardiaque caractérisée.

APPAREIL URINAIRE. — Les urines sont normales ou contiennent une petite quantité d'albumine, quelquefois de l'urobiline.

APPAREIL DIGESTIF. — L'*anorexie* n'est pas un symptôme constant, ni même fréquent de l'érythémie aiguë ; au contraire, l'appétit est souvent remarquablement conservé, et le fait a frappé la plupart des observateurs. Dans les cas typiques, l'achylie gastrique, lorsqu'elle a été recherchée, n'a jamais été observée. Sur le chapitre du chimisme gastrique, les documents manquent du reste à peu près totalement.

Des *vomissements*, alimentaires et muqueux, apparaissent souvent à la période terminale.

La *langue* est presque toujours normale ; il n'est signalé de glossite, accompagnée d'une stomatite très douloureuse, que dans le cas « princeps » de Di Guglielmo.

Les *gencives*, les *amygdales*, le *pharynx*, ne présentent en général aucune lésion ; on en signale cependant

avec plus de fréquence dans les observations les plus récentes, mais les symptômes n'ont jamais rien de caractéristique, et l'on n'observe jamais l'angine nécrotique grave de la leucémie aiguë ou des syndromes agranulocytaires. Ce sont simplement des douleurs à la déglutition (Lazzaro), des suffusions hémorragiques sur les amygdales (Forti). Des ulcérations de type nécrotique, mais passagères, sont signalées dans les cas de Brugi, de Frugoni. Il semble s'agir, là encore, de phénomènes secondaires. Il faut même, avec Introzzi, insister sur le fait que dans l'érythrémie aiguë, contrairement à d'autres hémopathies aiguës, on n'observe jamais de phénomènes ulcéro-gangréneux graves sur les amygdales et la muqueuse buccale et pharyngée ; ce fait aurait même une valeur importante pour le diagnostic. Comme Introzzi, Di Guglielmo pense qu'il faut voir là une preuve de plus que ces phénomènes ulcéreux sont la conséquence directe d'une « déficience » du système granulopoïétique qui, précisément, n'accompagne pas l'érythrémie aiguë dans ses formes pures.

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES ; FOIE ET RATE. — En général, il n'y a pas d'adénopathies ; il n'en est signalé de très discrètes que dans les cas de Lazzaro, de Lattes, de Prebil, de Brugi, de Frugoni, de Bocchini.

Le foie, normal au début, est toujours augmenté de volume dans les cas typiques, mais cette hypertrophie reste modérée ; il est dur, lisse, et déborde les fausses côtes de 2 à 4 travers de doigt chez l'adulte.

Dès le début de la maladie, la rate est toujours hypertrophiée, toujours accessible à la palpation ; elle est pro-

portionnellement plus augmentée que le foie ; elle est dure, lisse, peu douloureuse ou à peine sensible au palper. Son volume peut varier au cours de l'évolution, il augmente progressivement ; quelquefois au contraire (Di Guglielmo), il diminue à la période terminale. Le pôle inférieur atteint souvent et même, chez l'enfant, dépasse la ligne médiane et l'horizontale de l'ombilic.

L'hépatomégalie et la splénomégalie sont des symptômes constants dans tous les cas typiques de la maladie.

L'état des os, et particulièrement des épiphyses, a été peu étudié, et il ne semble pas qu'on ait jamais pu mettre en évidence des lésions caractérisées. On a signalé quelquefois des douleurs, ou du moins une certaine sensibilité à la pression des extrémités osseuses et du sternum.

Le foie, la rate, la moelle osseuse peuvent être explorés de façon plus précise, quant à leurs fonctions hématopoïétiques, au moyen des ponctions. Nous nous réservons d'exposer plus loin les données ainsi recueillies ; elles font partie du tableau hématologique et anatomique de la maladie.

PHÉNOMÈNES HÉMORRAGIQUES. — Le syndrome hémorragique est constant ; il apparaît souvent au cours de l'évolution ou à la période terminale ; d'autres fois, il se manifeste dès le début et il arrive même qu'une hémorragie soit le premier signe avertisseur de la maladie (Lazzaro, Forti). Il peut représenter toutes les variantes d'un *syndrome complexe hémogéno-hémophilique*, mais les hémorragies viscérales sont rares ; on

observe en général du purpura, des métrorragies, des épistaxis, des hémorragies gingivales et dentaires, spontanées et provoquées. Le cas où la note hémorragique fut le plus marquée est celui de Forti : métrorragies, volumineuses ecchymoses et pétéchies disséminées sur les membres et le tronc, avec signe du lacet fortement positif ; ces phénomènes évoluèrent par poussées successives et, à la période terminale, des hémorragies intestinales vinrent s'y ajouter. D'ordinaire, la symptomatologie hémorragique est plus discrète ; elle manque quelquefois chez le nourrisson.

EVOLUTION. — La durée est très variable ; elle est souvent difficile à déterminer à cause de l'imprécision du début. Dans les cas les plus typiques, elle varie de quelques jours à 2 mois (Di Guglielmo) ; dans certains cas, la maladie se prolonge davantage, jusqu'à 3, 4 mois et plus. Le cas de PARADISO, indiscutablement érythrémi-que, a duré plus de 3 ans ; mais il s'agit là d'une affection chronique, bien différente, à notre sens, de la maladie de Di Guglielmo.

TERMINAISON. — *L'érythémie aiguë est toujours mortelle.* Les symptômes s'accroissent, la pâleur est extrême, de teinte « vieille cire », l'anorexie apparaît et devient intense, le malade vomit et s'affaiblit rapidement. La fièvre est généralement très élevée ; les hémorragies apparaissent ou augmentent. Surtout la dyspnée et la tachycardie deviennent considérables et la défaillance cardiaque s'installe, avec des phénomènes d'angoisse, des œdèmes, quelquefois une complication pulmonaire

terminale. Il est très rare qu'un coma de courte durée précède la mort ; le plus souvent, le malade conserve toute sa lucidité et assiste à l'extrême diminution de ses forces.

COMPLICATIONS. — Elles n'ont que peu d'importance et sont rares. Nous avons signalé au passage qu'il peut exceptionnellement survenir des phénomènes secondaires dans le domaine des divers appareils : ulcérations buccales, défaillance cardiaque, bronchite et broncho-pneumonie ; seules ces dernières méritent le nom de complications ; elles sont généralement terminales et ne modifient pas le cours de la maladie.

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

C'est l'étude du sang et des organes hématopoïétiques qui va fournir les signes les plus importants de la maladie, les caractères qui permettent de l'individualiser au point de vue nosologique et d'en faire le diagnostic. Nous avons vu en effet que le syndrome clinique et l'évolution sont ceux de toutes les hémopathies aiguës, sans caractères distinctifs nets.

Le tableau hématologique se résume en quelques mots de la façon suivante :

« a) présence dans le sang périphérique d'éléments immatures de la série rouge, plus ou moins nombreux

et plus ou moins immatures, jusqu'aux stades les plus profondément situés dans l'échelle génétique (pro-érythroblastés et pro-mégaloblastés ;

« b) anémie intense, progressive, en général légèrement hypochrome, presque toujours hémolytique... » (Di Guglielmo).

Nous étudierons d'abord le comportement des éléments normaux du sang circulant, et nous passerons ensuite en revue les éléments anormaux qui y font leur apparition.

I. LES ÉLÉMENTS NORMAUX

1° Globules rouges.

NOMBRE DES GLOBULES ROUGES. — L'anémie est toujours très marquée, le nombre des globules rouges étant, dès les premiers examens pratiqués, inférieur à 3.000.000. Le chiffre le plus élevé est celui de Brugi : 2.700.000. Quant au chiffre le plus bas, Baserga donne celui de Bracaloni (529.000), mais l'observation est très discutable. Mme de Rodellec donne celui de Leube (256.000) ; toutefois, il s'agit d'une « leucanémie » dont la nature érythémique n'est pas prouvée. Parmi les cas typiques d'érythémie aiguë, le chiffre le plus bas est celui de Frugoni (1.100.000). En général, à la période d'état de la maladie, les chiffres varient entre 1.500.000 et 2.500.000.

Le nombre des globules rouges varie chez un même malade ; au cours de l'évolution, on observe parfois des

variations extrêmement brusques, et dans certains cas on a vu le chiffre globulaire diminuer de 1.000.000 dans l'espace de 4 ou 5 jours (Canale, Lattes). Dans quelques cas, on a pu pratiquer une numération dans les 24 heures qui précéderent la mort ; les chiffres furent compris entre 1.000.000 et 1.500.000 ; ils indiquaient une « chute terminale » nette du taux globulaire.

Quelles que soient les variations observées au cours de l'évolution, *l'anémie présente toujours deux caractères principaux : elle est très marquée et elle est progressive.* Ces deux caractères s'expliquent logiquement par les lésions constatées au niveau des centres hématopoiétiques ; nous y reviendrons plus loin. Nous nous réservons aussi de nous expliquer plus loin sur le paradoxe apparent que représente une maladie dénommée érythrémie et caractérisée par une anémie intense, au lieu de la polyglobulie que pourrait faire supposer ce terme. Nous nous en tenons pour le moment à une description strictement objective.

HÉMOGLOBINE ET VALEUR GLOBULAIRE. — Le taux de l'hémoglobine est toujours très bas, entre 20 et 35 %. Le chiffre le plus bas est noté par Paradiso (20 %), les plus élevés par Brugi (60 %) et Barile (62 %) ; mais dans ces deux derniers cas, il n'a été fait qu'une seule détermination, et le taux de l'hémoglobine n'a pas été suivi au cours de l'évolution.

La valeur globulaire est variable et oscille autour de l'unité, entre les chiffres extrêmes de 0,50 (Prebil) et 1,35 (Di Guglielmo), *avec une valeur moyenne voisine de l'unité chez l'adulte, toujours inférieure à 1 chez l'enfant* (0,60 à 0,80).

A ce sujet, il convient de faire remarquer que les chiffres de valeur globulaire donnés par les divers auteurs ne peuvent pas, sans quelques réserves, être comparés entre eux. En effet, les mesures faites avec les divers hémoglobinimètres sont basées sur un taux normal donné d'hémoglobine, qui n'est pas toujours le même ; par exemple, en France, on prend pour base un taux de 14 gr. d'hémoglobine par litre, tandis qu'en Allemagne ou en Angleterre il est de 16 gr. Mais il y a plus : les travaux de Horneffer, de Williamson ont montré que la teneur du sang en hémoglobine est variable suivant le sexe et suivant les individus ; surtout, elle est variable suivant l'âge : Williamson, par des mesures spectrophotométriques très précises, détermine les valeurs moyennes aux différents âges ; la plus élevée est à la naissance (23 gr.), la plus faible entre un et deux ans (12 gr. 40) ; puis les chiffres augmentent progressivement, passent par un deuxième maximum entre 45 et 50 ans (17 gr.) et redescendent peu à peu jusqu'aux environs de 15 gr. Au-dessus de 10 ans, le taux moyen de l'hémoglobine oscille entre 16 et 17 gr. chez l'homme ; il est un peu plus faible chez la femme.

Nous insistons sur ces données en raison de l'importance considérable que revêt la constatation d'une valeur globulaire augmentée ou diminuée dans toutes les hémopathies qui touchent la série rouge. Les corrections qu'il faudrait faire dans les calculs de valeur globulaire n'influeraient guère sur les chiffres très élevés ou très bas, mais pourraient modifier d'une façon intéressante les chiffres voisins de l'unité, une valeur globulaire légèrement supérieure à 1 devenant par exemple

légèrement inférieure. En tous cas, les données fournies par la statistique de Williamson n'infirmement pas, au contraire, le fait général que nous indiquions plus haut, à savoir que dans l'érythémie aiguë, la valeur globulaire est toujours nettement inférieure à 1 chez l'enfant (anémie hypochrome) tandis qu'elle est très variable chez l'adulte.

DIMENSIONS DES GLOBULES ROUGES. — L'anisocytose est constante, et tous les auteurs y insistent comme sur un caractère particulièrement frappant à l'examen des lames de sang ; Baserga a étudié plus particulièrement ce point et conclut que le diamètre moyen des hématies est généralement voisin de la normale, malgré les très fortes variations observées dans les deux sens : macrocytose et microcytoses.

FORME ET COLORATION DES GLOBULES ROUGES. — Dans presque toutes les observations, on a noté la poïkilocytose, des modifications de la coloration et de la chromatophilie des hématies, la persistance de résidus nucléaires. La poïkilocytose, à peu près constante, est cependant plus ou moins marquée suivant les cas ; son intensité ne semble pas toujours parallèle à celle de l'anisocytose, mais dans la plupart des cas, les deux phénomènes sont concomitants.

Presque tous les auteurs notent aussi la présence dans le sang circulant d'hématies polychromatophiles et d'hématies basophiles en plus ou moins grand nombre ; on a observé de grandes hématies basophiles, qui se présentent comme des « érythroblastes basophiles de grande

taille ayant brusquement perdu leur noyau » avant la maturation du cytoplasme (Manai). Miraglia observe des hématies à « granulations azurophiles », Lazzaro parle d'hématies « ponctuées » à granulations basophiles. En ce qui concerne la présence de résidus nucléaires, corps de Jolly et anneaux de Cabot, les observations diffèrent : certains auteurs n'en parlent pas, d'autres précisent qu'ils n'en ont point constaté, d'autres enfin en signalent la présence en plus ou moins grand nombre (Di Guglielmo, Canale, Bracaloni, Lazzaro, Prebil, Lattes, Paradiso).

RÉTICULOCYTES. — Ils ont été peu étudiés, et les rares cas dans lesquels on a noté leur nombre ne permettent pas de se faire une idée du comportement des réticulocytes dans l'érythrémie aiguë ; leur taux, dans ces quelques cas, semble être sensiblement normal (Canale, Manai, Frugoni). Bocchini a observé une crise réticulocytaire momentanée (14,4 %) lorsqu'il a donné à son malade des extraits hépatiques.

RÉSISTANCE GLOBULAIRE. HÉMOLYSE. — Il est étonnant de constater que sur ce point aussi les observations n'apportent presque pas de documents. Les quelques auteurs qui ont fait des mesures de la résistance globulaire l'ont trouvée normale ou légèrement abaissée ; dans le cas de Pouché, où elle était diminuée, il est à noter qu'il en était de même chez le père du malade.

Cependant, l'hémolyse est en général augmentée dans l'organisme, ainsi qu'en témoignent le taux légèrement élevé de la bilirubinémie (Canale, Bracaloni), la réac-

tion indirecte de Hijmans van den Bergh positive chaque fois qu'elle a été pratiquée (Canale, Bracaloni, Mannai, Paradiso, Pouchè), enfin la présence à peu près constante de petites quantités d'urobiline dans l'urine.

Quoi qu'il en soit, et autant que l'on puisse s'en rendre compte, il semble que l'hyperhémolyse soit toujours discrète et tout à fait contingente dans l'érythrémie aiguë.

2° Globules blancs.

NOMBRE DES GLOBULES BLANCS. — Il est parfois difficile d'interpréter correctement les chiffres donnés par les auteurs, car dans bien des numérations, ils doivent concerner le total des éléments nucléés, sans que cela soit explicitement indiqué. Compte tenu des corrections à faire, le nombre des globules blancs paraît être très variable suivant les cas, et souvent variable chez un même malade au cours de l'évolution. On a observé une forte leucopénie, des chiffres normaux, enfin une leucocytose assez accentuée. La leucopénie est cependant plus fréquente, et un fait doit être surtout noté, quoiqu'il ne soit pas constant : la diminution habituellement très marquée du nombre des leucocytes à la phase terminale de la maladie, au moment où, au contraire, apparaissent en plus grand nombre les éléments immatures de la série rouge.

Le taux des globules blancs est, pour Di Guglielmo, sans importance dans la symptomatologie et en tous cas, sans valeur pour le diagnostic ; le fait même de sa variabilité doit faire considérer que ce qui caractérise le pro-

cessus morbide n'est précisément pas ce qui se passe du côté des globules blancs.

FORMULE LEUCOCYTAIRE. — La proportion des *lymphocytes* est souvent augmentée, mais il s'agit d'une lymphocytose relative, le nombre absolu des lymphocytes n'étant pas modifié. Dans les cas de Lazzaro, de Lattes, de Manai, la lymphopénie observée était aussi relative et apparente.

En ce qui concerne les *monocytes*, il est très difficile de se faire une idée exacte en raison des différences de la nomenclature suivant les auteurs, et d'autant plus que plusieurs observations font mention de « cellules monocytoïdes » et d'éléments « endothéliaux ». Nous n'avons en vue ici que les monocytes normaux et adultes qu'on rencontre habituellement dans le sang circulant ; autant qu'on puisse en juger d'après les documents que l'on possède, le chiffre des monocytes semble variable suivant les cas, oscillant autour de la normale ou légèrement augmenté. Le cas de Brugi est exceptionnel (monocytose considérable, à 17.000 éléments par mm³).

Les *polynucléaires* sont généralement diminués ; la lymphocytose relative que nous avons signalée correspond à une granulopénie à la fois relative et absolue. Lorsque le nombre total des globules blancs est diminué, c'est aux dépens de la série granuleuse. Par contre, lorsqu'il y a leucocytose, ce sont aussi les éléments de la série granuleuse qui sont augmentés. La granulopénie est rarement très considérable (de 20 à 40 %) : elle n'est vraiment très marquée que dans le seul cas de Frugoni (11 %), dont l'interprétation est du reste difficile. Par

contre, dans les cas où l'on observe une polynucléose, les pourcentages peuvent être assez élevés : 78,5 % (Forti), 85 % (Miraglia).

Les éosinophiles sont généralement en nombre normal ; ils ne sont nettement augmentés que dans le cas de Noto (15,7 %). Sur les polynucléaires basophiles, il n'y a rien à dire.

On peut donc, avec Di Guglielmo, conclure que « le comportement des globules blancs dans l'érythémie aiguë ne manifeste pas de différences sensibles... L'affirmation erronée d'une variabilité importante du comportement des leucocytes dans l'érythémie aiguë provient d'une évaluation superficielle du chiffre global des cellules nucléées ». Toutefois, un fait doit être mis en lumière : lorsqu'on observe des variations nettes du nombre total des leucocytes, ces variations se font toujours aux dépens de la série granuleuse, que ce soit dans un sens ou dans l'autre.

3° Plaquettes.

Presque tous les auteurs signalent une diminution importante du nombre des plaquettes, mais c'est souvent une simple impression recueillie à l'examen des étalements. Cependant, toutes les fois où la numération a été faite, les chiffres trouvés ont été très bas : de 8.000 (Lazaro) à 85.000 (Bracaloni, Frugoni). Dans deux cas seulement (Bacchini, Pouché), le nombre des plaquettes a été trouvé normal.

La diminution du nombre des plaquettes doit être vraisemblablement rapprochée de l'existence quasi cons-

lante d'un syndrome hémorragique dans l'érythémie aiguë.

II. LES ÉLÉMENTS ANORMAUX

1° Éléments immatures de la Série Rouge.

La présence dans le sang circulant de cellules immatures de la série rouge est l'un des éléments essentiels du tableau hématologique. Il ne faut pas perdre de vue la signification exacte de cette constatation, de façon à lui accorder la valeur qu'elle mérite ; nous anticiperons donc un peu sur les chapitres suivants.

En ce qui concerne certaines hémopathies, la cause productrice de la maladie s'exerce sur le sang lui-même, dans la circulation périphérique : c'est le cas, par exemple, des phénomènes de destruction globulaire exagérée ; mais le plus souvent, elle s'exerce sur les centres hématopoïétiques eux-mêmes et les phénomènes observés dans le sang circulant ne sont qu'un reflet plus ou moins fidèle des modifications ou des altérations subies par ces centres. La fonction de ceux-ci peut être envisagée de deux points de vue différents : production et maturation des éléments figurés du sang d'une part, et d'autre part libération de ces éléments, qui sont « lâchés » dans la circulation, leur maturation achevée. On conçoit par exemple, que la présence d'hématies nucléées dans le sang puisse avoir deux significations bien différentes : elle peut indiquer soit une simple « erreur » dans le triage qui se fait constamment dans la moelle osseuse

entre éléments immatures et éléments adultes — « abaissement du seuil de libération des globules » —, soit au contraire un trouble de triage surajouté à un vice plus profond : production exagérée ou maturation incomplète des hématies, aboutissant à la livraison anormale, par la moelle osseuse, d'hématies imparfaites inachevées. Le symptôme que constitue cette présence anormale d'hématies nucléées dans le sang circulant, cette érythroblastose, ne peut donc être interprété correctement que s'il est confronté avec ce qui se passe dans la moelle osseuse, le foie, la rate ; c'est à obtenir pendant le cours de la maladie cette interprétation exacte, que tendent les ponctions couplées des centres hématopoïétiques, préconisées surtout en France par P.-E. Weil et ses élèves.

L'érythrémie aiguë est une maladie du tissu myéloïde ; plus précisément, c'est une anomalie du développement des globules rouges, à la fois production exagérée (hyperplasie) et maturation inachevée (anaplasie, suivant l'expression de Di Guglielmo). L'étude des éléments anormaux de la série rouge rencontrés dans le sang circulant fournira des indications importantes, quelquefois incomplètes, sur l'existence ou le degré de ce « trouble cyto-évolutif ».

Les deux fonctions des organes érythropoïétiques, production et maturation d'une part, libération d'autre part, peuvent être troublées chez un même malade dans des proportions différentes ; de sorte qu'à un trouble cyto-évolutif très marqué, donc à une érythrémie caractérisée, peut correspondre le passage dans le sang d'un très petit nombre d'éléments immatures, et inversement.

C'est donc la nature, le degré de maturation de ces éléments, plutôt que leur nombre, qui constitue le symptôme principal.

VALEUR NUMÉRIQUE DE L'ÉRYTHROBLASTÉMIE. — De ce que nous venons de signaler, il résulte que si la présence d'un grand nombre d'érythroblastes est un signe important de l'érythrémie et possède une valeur considérable pour l'individualisation de la maladie, le seul fait de leur petit nombre (il est quelquefois comparable à celui qu'on observe dans des érythroblastoses secondaires) n'a guère de valeur en soi et ne peut en rien infirmer un diagnostic qui s'impose par d'autres symptômes.

Les chiffres recueillis par les divers auteurs varient de 600 (Frugoni) à 258.600 (Lattes). On observe très souvent des chiffres relativement faibles : 3.200 (Canale, Di Guglielmo), 4.100 (Barile), 5.900 (Forti), 7.700 (Paradiso), etc... ; mais il peut arriver qu'on observe une « inondation périphérique » par les cellules immatures, tout à fait comparable à celle qu'on observe dans les leucémies : 47.000 (Noto), 84.500 (Manai), 88.000 (Miraglia), 95.485 (Bruera et Picena), 101.000 (Prebil), 109.000 (Bocchini), 143.000 (Lazzaro), 258.000 (Lattes). Avec juste raison, Baserga fait remarquer que lorsqu'on compare ces chiffres avec ceux qu'on observe dans les leucémies, il faut avoir soin de ne tenir compte que de chiffres homologues, et ne considérer dans les leucémies que les éléments immatures, à l'exception des éléments adultes ; on s'aperçoit alors que l'ordre de grandeur est sensiblement le même dans les deux maladies.

Au cours de l'évolution, des variations importantes se

produisent chez le même malade ; le cas de Lazzaro est un des plus frappants à cet égard : dans l'espace d'une semaine, le nombre des éléments rouges immatures passe de 6.000 à 182.400. Il peut aussi y avoir momentanément des diminutions importantes. Toutefois, dans l'ensemble, le nombre croît à mesure que la maladie évolue et atteint son maximum dans les derniers jours qui précèdent la mort.

ETUDE QUALITATIVE DE LA SÉRIE ROUGE. — De ce que nous avons dit plus haut, il résulte que l'on doit trouver dans le sang tous les éléments de la série rouge, depuis les érythroblastes qui ne diffèrent de l'hématie adulte que par la présence du noyau, jusqu'aux cellules les plus jeunes, pro-érythroblastes et même hémocyto-blastes. Mais souvent, il n'en est pas ainsi et on ne trouve pas dans un même examen tous les stades évolutifs : du moins apparaissent-ils presque toujours aux stades ultimes de la maladie. On observe dans presque toutes les observations « l'augmentation progressive du degré d'immaturité à mesure qu'on approche de la fin » (Basserga). Nous avons dit qu'un nombre relativement faible d'hématies nucléées ne suffit pas à infirmer le diagnostic d'érythémie aiguë ; de même l'absence des éléments les plus jeunes de la série peut s'observer dans des cas pourtant bien caractérisés ; c'est ainsi que dans l'observation de Manai, on n'a trouvé d'abord que des érythroblastes, mais en nombre assez important (6.300, puis 14.760), et ce n'est qu'au bout d'assez longtemps que sont apparus les éléments plus jeunes, proérythroblastes et hémocytoblastes. La maladie était pourtant bien

caractérisée dès la première période ; les 14.760 érythroblastes représentaient 82 % des cellules nucléées. Les modifications qualitatives de la série rouge ne répondent donc pas toujours à un tableau fixe, invariable. Ce qui rend encore plus difficile de se faire une idée précise à ce sujet, ce sont les différences ou même l'imprécision de la nomenclature suivant les auteurs.

Passer en revue tous les éléments que l'on peut rencontrer dans le sang érythémique, c'est faire le tableau même de l'érythropoïèse normale et pathologique ; nous le ferons rapidement. Précisons avant tout que nous nous rallions complètement aux conceptions de l'école italienne et que nous adoptons sa terminologie, qui présente le grand avantage d'être claire, précise et surtout cohérente. L'hématologie gagnerait à voir adoptées partout une conception histogénétique et une nomenclature qui ont fait leurs preuves. Il n'entre pas dans le cadre de notre sujet de discuter ces détails ; nous nous plaçons délibérément sur un terrain solide en invoquant encore l'autorité de Ferrata.

Nous commencerons par les éléments les plus jeunes et nous remonterons en suivant la lignée génétique.

HÉMOCYTOBLASTES. — C'est dans la moelle osseuse, la première cellule d'origine des éléments figurés du sang, de la série blanche comme de la série rouge ; le premier élément à potentialité exclusivement sanguine et non plus histioïde. La présence d'hémocytoblastés dans le sang ne suffit donc pas à affirmer l'existence d'un syndrome leucémique surajouté à l'érythémie ; on peut observer des hémocytoblastés dans les cas particulière-

ment purs, où seule la série rouge est atteinte ; on peut alors affirmer qu'il s'agit déjà d'éléments « à orientation érythroblastique ». Quelquefois, ils n'apparaissent qu'à la période terminale, dans les tout derniers jours de la maladie (Forti) ; leur nombre est rarement important de 0,30 à 3 % environ des éléments nucléés. Dans l'observation de Noto, le taux de 3,4 % correspondait à un nombre absolu de 2.240 hémocytoblastes par mm³ ; c'est un chiffre exceptionnellement élevé.

Il faut mentionner ici les « *cellules migratrices primitives* » de Di Guglielmo ; ce sont « des cellules volumineuses : quelques-unes à protoplasme modérément basophile privé de granulations, avec un noyau clair, nucléolé, à structure réticulaire plutôt large, d'autres à protoplasme plus intensément basophile avec noyaux nucléolés et à réseau plus fin s'orientant vers le noyau pro-érythroblastique et, en petit nombre, des éléments s'orientant vers le noyau promégaloblastique ». S'agit-il vraiment comme le pensent P. Chevallier et Mme de Rodellec, de simples « cellules souches identiques à celles de la leucose aiguë » ? Nous ne le pensons pas. Ferrata se rallie à la conception de Di Guglielmo qui les considère comme des éléments caractéristiques des tout premiers stades du développement embryonnaire, comme des cellules hémohistioblastiques à potentialité mégaloblastique ; leur présence possède donc une signification identique à celle des éléments de la série mégaloblastique, c'est-à-dire qu'elle indique un « retour en arrière » de l'hématopoïèse jusqu'aux stades, normalement révolus, de l'hématopoïèse foetale pré-hépatique. Il s'agit

d'un signe de grande gravité, du reste rarement constaté (Di Guglielmo, Manai, Prebil).

PRO-ÉRYTHROBLASTES. — Ce sont des cellules intermédiaires entre l'hémocytoblaste et l'érythroblaste basophile. Di Guglielmo insiste sur leur présence dans le sang circulant ; d'autres auteurs n'en font pas mention et paraissent ne pas s'être attachés à les distinguer nettement des formes voisines. Baserga, au contraire, déclare qu'il est « tenté de les considérer comme les éléments les plus caractéristiques de la myélose érythémique ». Ils sont de diagnostic assez facile lorsqu'on se réfère à la description très précise qu'en donne Ferrata : « Les pro-érythroblastes sont des cellules qui diffèrent des hémocytoblastes, dont elles proviennent, aussi bien par les caractères de leur protoplasma que par ceux de leur noyau. Tandis que l'hémocytoblaste est une cellule mononucléée à protoplasme basophile non homogène, c'est-à-dire de structure plus ou moins nettement spongieuse et paraplasmatique, avec un noyau à réticulum chromatinien homogène, pourvu de nucléoles plus ou moins nombreux, le pro-érythroblaste se présente avec un protoplasma plus condensé, plus homogène et plus intensément basophile, le noyau conserve des nucléoles et présente des égratignures ou des craquelures dans la continuité du réticulum chromatinien, tout à fait caractéristiques et semblables à celles de l'érythroblaste basophile ou hémoblaste lymphoïde de Pappenheim. Le pro-érythroblaste est donc véritablement un terme de passage entre l'hémocytoblaste, dont il rappelle la morphologie par la présence de nucléoles, et l'érythroblaste

basophile dont il se rapproche par la disposition de la chromatine nucléaire, ainsi que par la densification et la basophilie plus nette du protoplasma ».

On désigne sous le nom de « phénomène paradoxal de Ferrata » la basophilie intense du pro-érythroblaste, basophilie transitoire qui précède immédiatement le début de l'emprégnation hémoglobinique aux stades suivants.

Le nombre de ces éléments, dans les diverses observations où ils sont mentionnés, est généralement assez peu important, mais supérieur à celui des hémocytoblastes ; dans le cas de Manai, ils étaient particulièrement abondants : 16 % des cellules nucléées, soit 15.200 par mm³.

ERYTHROBLASTES. — Ils constituent la grande majorité des éléments nucléés du sang de l'érythémie aiguë ; nous ne reviendrons pas sur leur nombre et sur ses variations ; nous en avons parlé plus haut. Ce sont le plus souvent des normoblastes ; on a quelquefois signalé des microblastes et des macroblastes ; cette distinction de taille a peu d'importance. Ils appartiennent à trois variétés qui diffèrent par leur colorabilité et se définissent d'elles-mêmes : orthochromatiques, polychromatophiles et basophiles. Les proportions respectives de ces trois types cellulaires sont essentiellement variables suivant les observations et suivant le stade évolutif de la maladie. *La présence d'érythroblastes basophiles est toutefois constante dans les cas typiques* : ils sont aussi caractéristiques de l'érythémie aiguë que les pro-érythroblastes, souvent ils sont de beaucoup les plus abon-

dants. Nous n'insisterons pas sur la morphologie classique de ces érythroblastes normaux.

PARA-ÉRYTHROBLASTES. — Le terme a été utilisé par Lehdorff et par Di Guglielmo pour caractériser des érythroblastes morphologiquement atypiques, par analogie avec les « para-myéloblastes » décrits par Naegeli dans la leucémie aiguë. Baserga a spécialement étudié ces éléments, sur les préparations mêmes de Di Guglielmo. *Ce sont des érythroblastes qui ne dépassent pas le stade basophile* ; ils présentent des irrégularités de forme du noyau (noyaux bosselés ou lobés, souvent semblables à ceux des cellules de Rieder), une structure nucléaire plus ou moins grossière avec une chromatine intensément colorée, un contour cellulaire souvent irrégulier, des zones acidophiles dans le cytoplasme (« irrégularités de maturation cytoplasmique »), des altérations du rapport nucléo-cytoplasmique par excès de maturation du noyau (noyau mûr, petit et déjà presque pycnotique dans un cytoplasme encore basophile), enfin des caryocinèses atypiques. Il ne faut cependant pas confondre ces éléments anormaux, dont le cytoplasme est resté basophile, avec des formes normales d'érythroblastes orthochromatiques dont le noyau, pycnotique, peut être irrégulier, lobé ou même trifolié. Nous n'insisterons pas davantage sur les détails de ces altérations cytologiques ; il se peut qu'elles soient pathognomoniques de l'érythémie aiguë, et Baserga n'a pu mettre en évidence des para-érythroblastes dans le sang et dans la moelle osseuse de divers autres syndromes où prédomine la réaction érythroblastique ; il semble que

leur présence indique une perturbation considérable de l'érythropoïèse, telle qu'elle n'a guère été constatée jusqu'à présent que dans l'érythémie aiguë.

« HIATUS ERYTHREMICUS ». — Di Guglielmo désigne par ce terme un phénomène analogue à celui qu'a décrit Naegeli dans certaines leucémies aiguës sous le nom de « Hiatus leucaemicus » et qui consiste dans la présence simultanée dans le sang des formes extrêmes de la série myélocytaire, formes très jeunes et formes adultes, tandis que sont absentes ou très rares les formes intermédiaires. De même Di Guglielmo, et d'autres auteurs après lui, constatent dans certains cas d'érythémie aiguë la présence de formes exclusivement jeunes de la série rouge (pro-érythroblastes et érythroblastes basophiles), sans les formes intermédiaires (érythroblastes polychromatophiles et orthochromatiques) qui séparent ces stades de celui d'hématie orthochromatique adulte. Nous reviendrons plus loin sur ce point ; mais disons dès maintenant que le phénomène de l'hiatus érythremicus, assez rarement observé, s'il est caractéristique de l'érythémie aiguë lorsqu'il existe, n'en est cependant pas un symptôme nécessaire et constant. Il ne donne aucune indication sur l'existence ou le degré de l'hyperplasie de la série rouge, mais il exprime un arrêt de maturation total. C'est dire que c'est un signe de grande gravité, et qu'il ne s'observe que dans les cas à évolution rapide ; quelquefois il se précise ou fait son apparition au cours de la maladie (Di Guglielmo, obs. III ; Manai).

CARYOCINÈSES. — En même temps qu'une érythroblastose intense, il est assez fréquent de rencontrer dans le sang des figures de caryocinèse parmi les éléments jeunes de la série rouge ; elles sont très rarement atypiques.

SÉRIE MÉGALOBLASTIQUE. — Nous n'entrerons pas ici dans les discussions encore en cours sur le mégaloblaste. Nous pensons que la question de sa signification est jugée : il s'agit d'un élément semblable à l'hématie primordiale, produit de l'hématopoïèse embryonnaire « pré-hépatique ». Sa présence dans la moelle et dans le sang périphérique indique donc un retour en arrière, une reviviscence de l'hématopoïèse fœtale. Elle est caractéristique, lorsqu'elle apparaît comme phénomène prédominant, de la maladie de Biermer ; mais elle peut s'observer à titre de phénomène secondaire dans d'autres hémopathies où existe une forte altération de l'érythropoïèse ; dans ces cas, le degré de la réaction mégaloblastique suit fidèlement le degré de gravité du processus primitif.

Par l'intermédiaire du promégaloblaste, le mégaloblaste dérive de la cellule migratrice primitive de Di Guglielmo, qui n'est d'après Ferrata, qu'une variété de l'hémohistioblaste. Cette genèse directe d'éléments circulants à partir de cellules mésenchymateuses, sans stade intermédiaire hémocytoplastique, est spéciale à la série mégaloblastique. Toutefois, à l'état pathologique les auteurs classiques admettent la possibilité d'une érythropoïèse normoblastique ne comportant pas de stade hémocytoplastique, et procédant donc directement de

l'hémo-histioblaste, de même que cela se produit dans la série myélocytaire au cours de certaines leucémies (Maximow, Ferrata).

Le mégaloblaste donne naissance à des hématies d'un type spécial, de grande taille (mégaloctes) et hyperchromiques. Etant donné l'importance théorique considérable que revêt la présence des mégaloblastes, il convient de les distinguer avec soin et de se référer aux descriptions précises qu'en donnent les classiques et qu'il n'est pas utile de citer ici ; disons simplement qu'il s'agit de cellules plus volumineuses que les érythroblastos ; leur noyau, quoique de grande taille, est proportionnellement moins gros ; ce rapport nucléo-cytoplasmique plus faible est un caractère différentiel important ; la structure chromatinienne du noyau est plus fine, d'aspect ponctué, velouté et cette structure persiste jusqu'aux stades presque adultes où le cytoplasme est déjà acidophile et chargé d'hémoglobine. La teneur en hémoglobine est plus forte que dans les érythroblastos : le mégaloblaste orthochromatique, comme le mégaloctes adulte, est franchement hyperchromique.

Dans l'érythrémie aiguë, la présence de mégaloblastes en petit nombre est souvent signalée, surtout à la période terminale de la maladie ; elle est interprétée par la plupart des auteurs comme un « ultime effort » du tissu myéloïde lorsqu'il a failli à sa tâche de mener à bien l'érythropoïèse normoblastique (Manai, Barile, Ferranti), c'est-à-dire comme un phénomène essentiellement secondaire (Baserga). Le nombre des mégaloblastes, lorsqu'ils sont présents dans le sang, reste d'ordinaire faible et ne dépasse guère 3 à 5 %. Mais certains auteurs en

ont constaté des proportions beaucoup plus considérables : 24,1 % des cellules nucléées (Di Guglielmo, obs. 1), 65 % (Omodei-Zorini ; cas discutable) ; il n'est toutefois pas certain que ces cas, encore trop rares et d'interprétation difficile, constituent une véritable variété mégaloblastique de l'érythrémie aiguë. En tous cas on peut admettre qu'une mégaloblastose discrète surtout terminale, fait partie du tableau hématologique des formes typiques.

2° Eléments immatures de la série blanche.

Nous avons déjà dit plus haut que la série lymphocytaire était peu touchée dans l'érythrémie aiguë ; les observations ne signalent pas la présence habituelle de formes jeunes lymphoblastiques.

Par contre, dans la *série granuleuse*, des altérations sont fréquentes, et l'on note souvent la présence dans le sang circulant de formes jeunes : myélocytes, promyélocytes et myéloblastes. Cette réaction myélocytaire est toujours beaucoup moins importante que l'érythroblastose et apparaît comme un phénomène tout à fait contingent. Elle n'est vraiment marquée que dans les cas de Lazzaro, de Manai, de Noto ; si les formes jeunes de la série granuleuse restent numériquement très inférieures à celles de la série rouge, par contre elles représentent une proportion importante du total des éléments granuleux. Ainsi, lors de l'un des examens pratiqués chez le malade de Lazzaro, si 62,2 % des cellules nucléées sont des éléments rouges, les éléments granuleux représentent 22,9 % dont seulement 8,2 polynucléaires, 10,4 mé-

tamyélocytes et 4,3 myélocytes ; ce dernier chiffre correspond à un nombre absolu de 3.612 myélocytes par mm³. Dans l'observation de Manai, à la période terminale on compte sur 100 cellules nucléées, 2 myéloblastes, 7 myélocytes et seulement 2 poly-nucléaires adultes.

Lorsqu'on observe cette réaction myéloïde avec apparition de formes jeunes ou très jeunes, elle évolue parallèlement à l'érythroblastose et lorsqu'elle devient relativement importante, elle est noyée dans la véritable « inondation » de cellules rouges immatures qui submerge le tableau hématologique; elle s'accroît toujours à la période tout à fait terminale de la maladie. En somme la réaction myéloïde, si nette qu'elle soit, reste toujours un phénomène d'accompagnement qui traduit simplement une perturbation fonctionnelle secondaire de l'ensemble du tissu myéloïde.

Mme de Rodellec cite des chiffres plus considérables d'éléments granuleux immatures, mais c'est toujours dans des cas de leucanémies; dont nous avons déjà dit que nous préférons mettre prudemment en doute l'identité avec l'érythémie aiguë. Toutefois l'existence certaine de cette note leucémique discrète revêt une importance très grande au point de vue nosologique ; nous y reviendrons plus loin.

Enfin, pour être complet, signalons que quelques auteurs ont noté la présence de cellules de Rieder, souvent en assez grand nombre : 2 % (Forti), 11,2 % (Noto), 10 % (Paradiso). Nous avons dit plus haut que Baserga trouve des analogies telles entre les cellules de Rieder et certains para-érythroblastos qu'il se demande s'il n'y a pas eu quelquefois confusion, ou même si ces

deux catégories d'éléments n'ont pas effectivement une étroite parenté.

3° Éléments réticulo-endothéliaux.

Il semble exister ici un léger flottement au point de vue de la terminologie et de la classification histogénétique des éléments normaux ou pathologiques rencontrés dans le sang. Pour notre part, nous faisons entrer dans cette catégorie l'*hémohistioblaste*, élément tout à fait indifférencié, cellule mésenchymateuse à potentialités multiples, susceptible de se transformer en élément circulant pour donner naissance soit aux hémocytoplastes myéloïde et lymphoïde, soit à des monoblastes, ou en élément fixe (endothélial ou réticulaire) du tissu hématopoïétique. La présence d'hémohistioblastes dans le sang circulant est signalée dans plusieurs observations (Di Guglielmo, Manai, Noto, Bruera et Picena). Ils sont peu nombreux et apparaissent surtout à la période terminale de la maladie.

A côté de l'hémohistioblaste prennent place des éléments qui en dérivent et qui à l'état normal sont totalement distincts des lignées hématiques (monocytaire ou hémocytoplastique) : cellules réticulaires et cellules endothéliales. Le terme très général de « réticulo-endothéliose » employé dans la plupart des travaux italiens pour désigner la présence dans le sang de ces éléments, se justifie par leur polymorphisme ; car lorsqu'ils apparaissent pathologiquement dans le sang, ils ne présentent qu'une physionomie générale commune et diffèrent souvent sensiblement par les détails de leur structure ; de sorte qu'il

est légitime d'en faire un groupe à part, mais sans s'attacher à le diviser davantage en catégories morphologiquement distinctes.

La description que Di Guglielmo donne de ces éléments, à propos de son observation princeps où il les avait rencontrés en très grande abondance, est restée classique. Il décrit, en résumé :

« a) des cellules de forme et de taille variables; souvent isolées, quelquefois réunies en groupes qui peuvent compter une centaine d'éléments environ ;

« b) des cellules à protoplasme plutôt abondant, présentant fréquemment des zones acidophiles circonscrites ou étendues à presque tout le corps cellulaire, avec souvent des vacuoles de nombre et de taille variables, soit vides, soit renfermant des corps étrangers phagocytés ;

« c) des cellules à noyau unique, arrondi ou allongé, central ou excentrique, avec une structure typique très finement réticulaire, avec ou sans nucléoles ;

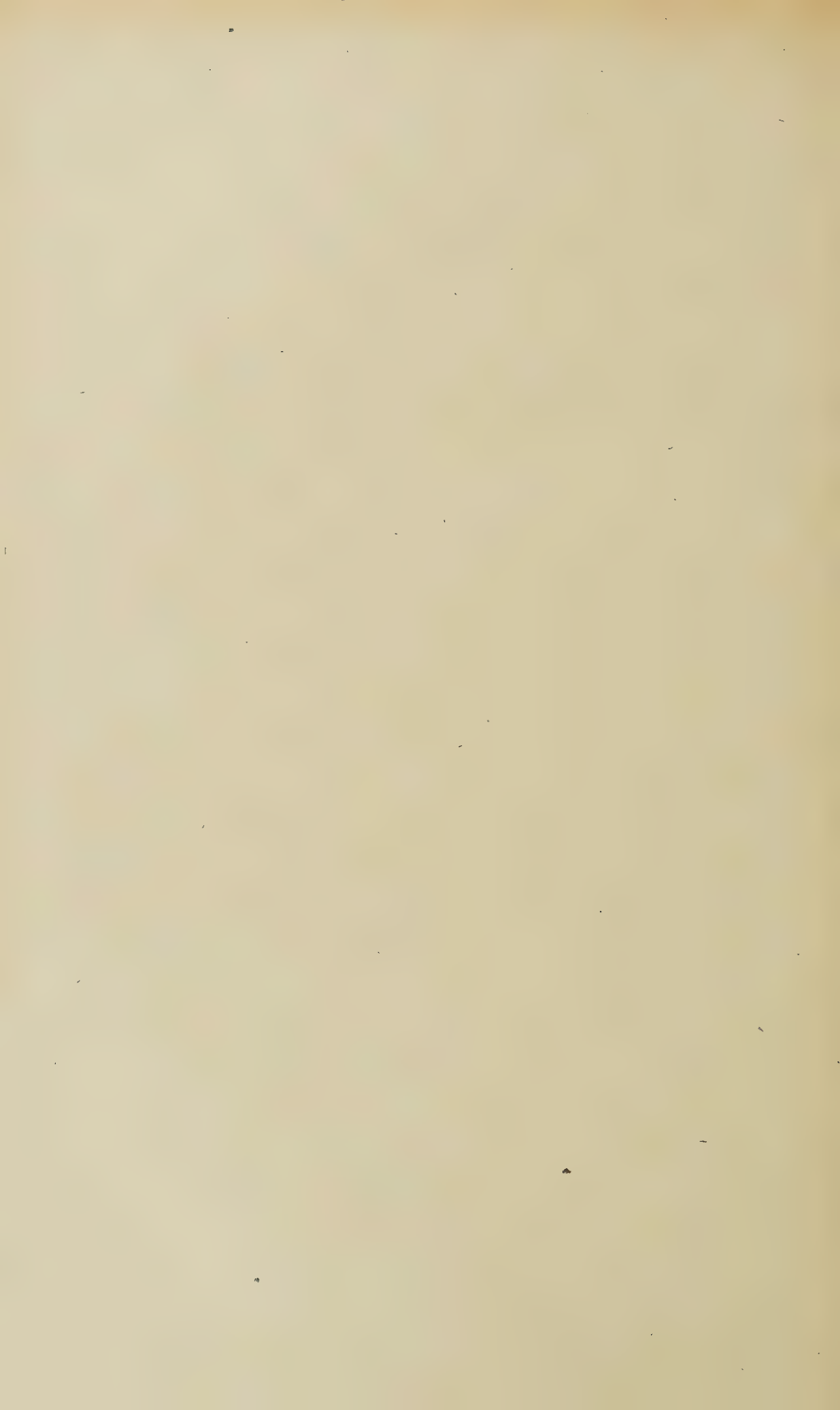
« d) des cellules qui souvent montrent des signes nets d'activité phagocytaire ». (Baserga).

Ce sont, en somme, les « *cellules à caractère endothélioïde* » de Ferrata, et l'on peut englober dans cette dénomination unique les éléments décrits sous les noms divers de « cellules endothéliformes, cellules monocytoïdes », etc.

Les observations où la réticulo-endothéliose fut le plus accentuée sont celles de Di Guglielmo (Obs. III), de Canale (21 à 39 % des éléments blancs), de Barile (50 %), de Lazzaro. Elle semble plus rare et plus discrète chez l'enfant que chez l'adulte.

Les variations numériques de la réticulo-endothéliose peuvent être considérables chez un même malade ; elle suit souvent fidèlement les variations subies par les éléments immatures de la série rouge, et augmente à la période terminale. Dans le cas princeps de Di Guglielmo, elle s'atténua vers la fin en même temps que le foie et la rate diminuaient de volume ; le phénomène inverse a été constaté par Lazzaro.

La réticulo-endothéliose est-elle un phénomène parallèle au trouble « érythémique » ou bien est-elle une conséquence de celui-ci ? La question n'est pas encore résolue ; mais l'association très fréquente de la réticulo-endothéliose et de l'érythroblastose, même en dehors du cadre limité de l'érythémie aiguë, est certaine ; elle a même été retrouvée dans le domaine expérimental.



CHAPITRE III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le matériel grâce auquel nous connaissons l'anatomie pathologique de l'érythémie aiguë peut être divisé en deux catégories : autopsies et pièces prélevées chirurgicalement d'une part, et d'autre part prélèvements biopsiques (ponctions d'organes). Nous étudierons d'abord le tableau anatomique complet de la maladie, tel qu'il résulte de l'ensemble de toutes ces données, et nous verrons ensuite dans quelle mesure les biopsies peuvent rendre compte des lésions et fournir les éléments d'un diagnostic précis.

I. — LE TABLEAU ANATOMIQUE COMPLET

Les autopsies complètes de cas typiques d'érythémie aiguë sont seulement au nombre de six : Di Guglielmo, Canale, Bracaloni, Lazzaro, Manai, Bocchini. Les autopsies partielles, les prélèvements d'organes

aussitôt après la mort ou pendant la vie, sont plus nombreux. Nous ne rapporterons pas séparément les constatations faites dans chaque cas, et nous résumerons simplement les données qui résultent de leur confrontation, en signalant au passage les caractères particuliers que peuvent présenter certains d'entre eux. Baserga a fait dans son livre cette étude analytique détaillée, et Mme de Rodellec l'a transcrite dans sa thèse ; il est inutile de la recommencer.

1° LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

MOELLE OSSEUSE. — La moelle osseuse des épiphyses est très rouge, elle est souvent rouge même dans les diaphyses des os longs ; elle n'est brune et gélatineuse que dans le cas atypique de Storti. Histologiquement, le fait essentiel est la réaction érythroblastique intense. On constate une prolifération très active de tous les éléments jeunes de la série rouge ; nous les avons énumérés et décrits déjà en étudiant le sang périphérique, puisque la moelle laisse passer dans la circulation, en plus ou moins grand nombre, toutes les catégories de cellules qui y prennent naissance. Les cellules très jeunes (hémocytoblastes, pro-érythroblastes) sont en proportion bien plus forte qu'à l'état normal, mais ce sont les érythroblastes, surtout basophiles, qui dominent ; les éléments de la série mégaloblastique, souvent présents, sont relativement peu abondants par rapport à ceux de la série normoblastique. D'une façon générale, les éléments jeunes de la série rouge sont souvent serrés les uns con-

tre les autres et groupés en amas, quelquefois même en une nappe si dense qu'elle masque la structure réticulaire du tissu médullaire. Les anomalies cytologiques (para-érythroblastes) et les caryocinèses sont nombreuses. Quelquefois on a pu observer de façon plus nette encore que dans le sang, l'hiatus érythremicus par absence ou rareté extrême des érythroblastes polychromatophiles et orthochromatiques.

La prolifération des éléments réticulo-endothéliaux était très marquée dans les observations de Di Guglielmo (obs. III), de Canale (étudiée au point de vue anatomo-pathologique par Mariotti), de Lazzaro, de Lattes. Il s'agit soit d'éléments endothélioïdes en activité macrophagique intense, soit d'hémohistioblastes typiques, dont le nombre considérable est vraiment frappant, soit d'éléments du type de la cellule migratrice primitive de Di Guglielmo, dont on peut suivre l'évolution vers la série mégaloblastique (Di Guglielmo) ou même vers la série normoblastique (Canale).

Ces phénomènes hyperplasiques peuvent ne pas être étendus à tout le tissu médullaire, ou du moins cette nappe d'éléments en prolifération peut être discontinue; parfois même il ne s'agit pas d'une « nappe », mais d'îlots juxtaposés et séparés par des intervalles de tissu moins dense où les cellules ne sont plus accolées les unes aux autres. Ce fait est important pour l'interprétation des ponctions médullaires.

La série blanche granuleuse est presque toujours numériquement diminuée, et de toutes façons submergée par la nappe érythroblastique ; mais parmi ces éléments granuleux, il faut insister sur le fait que les éléments

jeunes de la série sont proportionnellement plus nombreux qu'à l'état normal.

Enfin la plupart des auteurs remarquent la diminution considérable, ou même la disparition des mégacaryocytes.

En somme, les altérations essentielles de la moëlle osseuse sont les suivantes :

— *hyperplasie intense de la série rouge, surtout normoblastique, avec arrêt de maturation dans les cas les plus typiques, diminution des phénomènes dégénératifs, atypies cellulaires :*

— *hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux, avec reviviscence fréquente et plus ou moins prononcée d'une hématopoïèse de type embryonnaire, à point de départ directement histiocyttaire.*

Accessoirement, il faut noter :

— *l'hypoplasie de la série granulocytaire avec diminution des formes adultes :*

— *la diminution ou la disparition de la série mégacaryocytaire.*

RATE. — La rate est toujours fortement hypertrophiée et pèse généralement plus de 400 gr. ; elle atteignait 1.700 gr. dans le cas III de Di Guglielmo. Elle est souvent fixée aux organes voisins par des adhérences dues à la péricapnésie ; il existe souvent de petits infarctus blancs ; la teinte, à la coupe, est violacée ou lie de vin ; la consistance est ferme.

Histologiquement, on constate la diminution du nombre et du volume des corpuscules de Malpighi, contras-

tant avec l'envahissement de presque tout l'organe par la pulpe rouge ; celle-ci est d'aspect homogène ; le réticulum est hypertrophié et renferme dans ses mailles des éléments cellulaires très nombreux et tassés les uns contre les autres ; de nombreux foyers ou nids érythroblastiques, quelquefois confluent en véritables nappes, sont disséminés dans toute l'étendue de la pulpe rouge ; ils sont constitués en majeure partie par des éléments jeunes ne dépassant pas le stade basophile. Tous les éléments réticulo-endothéliaux du tissu splénique sont en voie de prolifération intense et en forte activité macrophagique. Les sinus sont rétrécis et leurs cellules marginales, gonflées et vacuolisées, ont tendance à se mobiliser. Dans l'observation très typique de Lazzaro, les cordons de Billroth étaient assez peu riches en cellules et celles-ci comprenaient de nombreux éléments histiocytaires en prolifération ; on rencontrait çà et là des foyers érythroblastiques disséminés. Notons que Bocchini, dans la rate très fortement érythroblastique qu'il a trouvée à l'autopsie, observe quelques érythroblastos mêlés aux cellules lymphoïdes des follicules de Malpighi. Enfin, signalons la présence assez fréquente d'un petit nombre d'éléments de la série mégaloblastique.

En résumé, *la rate est fortement augmentée de volume ; cette hypertrophie résulte d'une part de l'hyperplasie des éléments histiocytaires normaux du tissu splénique, et d'autre part de la métaplasie de celui-ci, métaplasie myéloïde essentiellement normo-érythroblastique avec maturation incomplète. Par contre, le tissu lymphopoïétique est fortement diminué.*

FOIE. — Le foie est toujours augmenté de volume, sa capsule est épaissie et présente des dépôts fibrineux de péri-hépatite adhésive. La couleur de la tranche de section, quelquefois ardoisée, est plus souvent jaunâtre.

Histologiquement, on constate des zones de dégénérescence graisseuse banale plus ou moins accentuée des cellules hépatiques. Les cellules réticulo-endothéliales, à l'intérieur des lobules, entre les travées de cellules hépatiques, sont en prolifération intense et souvent en activité macrophagique. Enfin, lésion essentielle, il existe des foyers plus ou moins arrondis, inclus dans les lobules dont ils disloquent les travées, tassés dans les capillaires, ou disséminés dans les espaces-porte, constitués en majeure partie par des érythroblastes basophiles et par quelques mégaloblastes ; ces foyers d'érythroblastose renferment également des éléments histioides en plus ou moins grand nombre. La prolifération érythroblastique est moins marquée que dans la rate, de sorte que la structure générale de l'organe est conservée. Dans son observation un peu atypique, et d'ailleurs discutée, Storti constate un phénomène qui n'est peut-être pas caractéristique de l'érythémie aiguë, mais qui présente un intérêt théorique considérable : la transformation érythroblastique des cellules de Kupfer à l'intérieur des capillaires intra-lobulaires.

GANGLIONS LYMPHATIQUES. — Dans plusieurs cas, les auteurs signalent la présence de quelques ganglions hypertrophiés, mais sans y insister et sans en donner de description histoiogique. Il faut rapprocher de ces hy-

pertrophies ganglionnaires, l'hyperplasie, notée dans quelques observations, du tissu lymphoïde de l'intestin. Seul Bocchini décrit explicitement au niveau des ganglions lymphatiques hypertrophiés une altération particulièrement intéressante : la prolifération érythroblastique du tissu lymphoïde ; il décrit « de nombreuses cellules, soit isolées, soit rassemblées en nids, présentant les caractères de cellules immatures de la série rouge et d'hémocytoblastes ». Rappelons que chez le même sujet, Bocchini a constaté une légère prolifération érythroblastique au niveau des follicules de Malpighi de la rate. Il semble donc y avoir eu dans ce cas l'ébauche d'une véritable métaplasie systématisée du système lymphoïde. Il semble que Frugoni lui aussi, ait observé au niveau des ganglions une semblable métaplasie avec forte prolifération réticulo-endothéliale.

2° LES AUTRES ORGANES

Dans l'ensemble, les lésions constatées n'ont rien de caractéristique :

— des suffusions hémorragiques discrètes au niveau des séreuses (péricarde) comme au niveau des téguments ;

— des lésions gastriques constatées dans le cas de Canale et Mariotti : ulcérations multiples, hémorragiques, sur une muqueuse atrophique « exactement comparable à celle que l'on rencontre dans l'anémie de Biermer », avec par contre des phénomènes prolifératifs des éléments histiocytaires de la muqueuse elle-même ;

— des phénomènes localisés de prolifération des éléments réticulo-endothéliaux non seulement dans la muqueuse gastrique, mais aussi dans le pancréas (même observation de Canale et Mariotti), le pöumon, les surrénales et l'épiploon (Frugoni) ; dans ces organes, Frugoni note en même temps une métaplasie érythroblastique.

Il faut faire une place à part à l'observation de Manai, qui concernait une malade atteinte d'érythrémie aiguë et qui présentait une tumeur recto-sigmoïdienne déjà cliniquement caractérisée auparavant. Cette tumeur, identifiée comme un lymphosarcome, avec métastases dans la vessie et les ganglions mésentériques, n'est pas décrite avec une grande précision, et Baserga pense qu'on ne peut pas exclure la possibilité d'un érythro-sarcome, qui ne serait pas théoriquement invraisemblable. Ce n'est qu'une pure hypothèse.

En résumé, en dehors des lésions typiques d'érythroblastose avec prolifération réticulo-histiocytaire, rencontrées au niveau de la moelle osseuse, de la rate et du foie, on ne constate dans l'érythrémie aiguë que des lésions banales au niveau des divers organes. Il semble donc s'agir de phénomènes relativement peu généralisés, et Di Guglielmo pouvait écrire en 1936 : « en dehors de ces organes (moelle osseuse, foie et rate), de caractère plus strictement hémopoïétique, on n'observe pas en général de nids érythroblastiques dans d'autres organes et tissus, comme il arrive au contraire le plus souvent pour le tissu leucémique, et il faut donc penser que le processus érythrémiqne possède une sphère d'action plus circonscrite, moins généralisée que celle du processus leucémique ». D'autres observations

ont paru depuis, en particulier celles de Bocchini et de Frugoni. Elles apportent quelques documents de valeur, encore épars et trop peu nombreux, qui permettent cependant d'affirmer la possibilité d'une métaplasie érythroblastique au niveau du tissu lymphoïde (ganglions, corpuscules de Malpighi) et au niveau de certains viscères.

Les données fournies par l'anatomie pathologique permettent donc de conclure provisoirement que, dans l'érythémie aiguë, la prolifération érythroblastique est un processus systématisé, qui peut se manifester là où existe normalement le tissu myéloïde (moelle osseuse), partout où il peut s'en développer pathologiquement par métaplasie (tissu lymphoïde, système réticulo-endothélial au niveau des séreuses, des parenchymes, etc...) et en particulier là où ont existé pendant la vie intra-utérine des phénomènes d'érythropoïèse (foie et rate) ; mais, dans la majorité des cas, il reste limité assez strictement à la moelle osseuse, au foie et à la rate.

II. — LES PONCTIONS DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

Les premiers cas d'érythémie aiguë ont été observés à une époque où l'exploration biopsique des centres hématopoïétiques, quoique bien connue déjà, n'était pas encore entrée dans la pratique courante et n'était pas

généralisée comme elle l'est maintenant. C'est ce qui explique la rareté relative des documents de cet ordre recueillis dans les publications antérieures à 1938 (les seules que nous ayons en vue pour le moment).

1° PONCTION DE LA MOELLE OSSEUSE

La biopsie médullaire a été faite dans quelques-uns des cas considérés comme typiques, notamment ceux de Di Guglielmo (obs. III), Lattes, Noto, Bracaloni, Miraglia del Giudice, Pouchè, Bruera et Picena, Di Guglielmo (obs. IV). Nous ne transcrivons pas le détail des examens faits par chaque auteur ; ce serait d'autant moins utile que les résultats sont rigoureusement comparables et qu'il est possible d'en tirer une conclusion d'ensemble.

Qu'elle soit prélevée au tibia ou au sternum, la moelle osseuse examinée en frottis se montre toujours très riche en éléments ; parmi ceux-ci, deux catégories prédominent : les cellules les plus jeunes de la série rouge (pro-érythroblastes, érythroblastes basophiles) et les cellules réticulo-endothéliales de type hémohistioblastique ou endothélioïde. Quelquefois l'une de ces catégories prédomine par rapport à l'autre ; dans la grande majorité des cas, c'est la réaction érythroblastique qui est la plus prononcée. Cette réaction n'est pas seulement proliférative ; elle s'accompagne d'un arrêt de maturation plus ou moins marqué, qui peut quelquefois se manifester par un « hiatus erythremicus » aussi net sur les myélogrammes que dans le sang périphérique ou les préparations histologiques de moelle. Baserga a étudié

personnellement les myélogrammes des observations III et IV de Di Guglielmo, en s'attachant à représenter arithmétiquement et graphiquement, par des coefficients et des courbes, l'état fonctionnel du tissu médullaire ; cette méthode d'interprétation du myélogramme est très en honneur en Italie depuis quelques années. En construisant les « courbes de maturation » de Pontoni, Baserga met en évidence l'arrêt de maturation qui frappe la série rouge à l'exclusion de la série blanche granuleuse.

Quelquefois on peut constater une réaction mégalo-blastique plus ou moins intense. Enfin, il n'est pas rare d'observer une réaction myélocytaire ou même myéloblastique, généralement discrète, mais plus marquée lorsque la biopsie médullaire a été pratiquée à une période avancée de la maladie.

Nous n'insisterons pas davantage ; en effet les résultats de la biopsie médullaire sont, dans l'ensemble, rigoureusement surperposables à ceux de l'examen post-mortem, de sorte que nous n'avons pas à répéter ce que nous avons déjà dit plus haut. En somme, le myélogramme possède dans l'érythrémie aiguë, comme dans la plupart des hémopathies, toute la valeur d'un examen anatomo-pathologique précis.

Il faut toutefois faire une réserve, et tenir compte du fait que nous avons déjà signalé plus haut : la prolifération érythroblastique au niveau de la moelle n'est pas toujours répartie uniformément, mais elle peut prédominer au niveau de zones limitées, ou îlots séparés par des intervalles de tissu médullaire presque normal. Si cette disposition est très accentuée, on conçoit que le

trocart puisse pénétrer précisément dans un de ces intervalles ; le myélogramme risque alors d'être faussé. Cette remarque s'applique à bien d'autres hémopathies ; d'où la nécessité, dans les cas de diagnostic douteux, et même peut-être de façon systématique, de répéter les examens ; on peut sans scrupules l'imposer au malade, puisque la ponction sternale, telle qu'elle se pratique actuellement, sous anesthésie locale, est pratiquement indolore et ne fait courir aucun risque.

Nous avons dit que les résultats du myélogramme étaient superposables à ceux de l'examen histologique de la moelle osseuse post-mortem. C'est exact, sous réserve de ce que nous venons de signaler, et les petites discordances qui existent quelquefois s'expliquent aisément : d'une part, la série blanche granuleuse apparaît souvent moins touchée et présente une réaction myéloblastique moins accentuée sur les frottis faits pendant la vie ; c'est qu'il s'agit d'un phénomène d'accompagnement, secondaire, qui se manifeste surtout à la période terminale de la maladie et ne devient très marqué qu'aussitôt avant la mort. D'autre part, l'hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux peut être moins manifeste sur les frottis, parce que certains de ces éléments sont encore étroitement unis au réticulum du tissu médullaire et ne sont pas entraînés avec les éléments libres ; quant à ceux d'entre eux qui peuvent être aspirés avec la pulpe médullaire, ils sont tellement fragiles que souvent l'aspiration elle-même, puis l'étalement, les déforment au point de les rendre méconnaissables ou de les dilacérer complètement, de sorte qu'ils ne figurent pas sur les numérations.

Par contre, il faut insister sur le fait que l'altération médullaire essentielle, la réaction érythroblastique intense avec arrêt de maturation, est généralement tout à fait manifeste même lorsque le myélogramme est pratiqué à une période peu avancée de la maladie ; on peut en conclure que l'altération de la série rouge est bien probablement le trouble primordial qui, dès qu'il est déclenché, tient sous sa dépendance, toute la symptomatologie et l'évolution ultérieure de la maladie.

Le myélogramme fournit donc pendant la vie le seul élément de certitude quant à la nature de la maladie, en confirmant la réalité du trouble cyto-évolutif de la série rouge, que l'examen du sang ne permettait que de présumer. Le fait que le sang périphérique, du moins dans les cas typiques, reflète assez exactement les altérations médullaires, ne diminue en rien la valeur du myélogramme pour préciser le diagnostic.

2° PONCTIONS DE LA RATE ET DU FOIE

Ces ponctions ne sont pas partout pratiquées couramment. L'école hématologique italienne et, en France, P.-E. Weil et ses élèves, ont reconnu cependant l'intérêt capital que peuvent présenter dans bien des cas les « ponctions couplées » des centres hématopoïétiques.

Elles n'ont guère été pratiquées dans les cas d'érythrémie aiguë publiés avant 1938, sinon dans les observations de Prebil (rate), Noto (rate), Bruera et Picena (rate), Di Guglielmo (obs. IV ; rate et foie).

On sait que ces ponctions donnent une idée très exacte

des phénomènes d'hématopoïèse pathologique qui peuvent se produire dans le foie et dans la rate, et il serait particulièrement important de les pratiquer dans tous les cas, pour mettre en évidence des processus systématisés tels que l'érythrémie aiguë, dont la systématisation même est un caractère fondamental. Dans tous les cas que nous venons de citer, l'examen des frottis a mis en évidence de façon très démonstrative la prolifération érythroblastique intense qui caractérise l'érythrémie aiguë.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC

D'après la description que nous venons d'en donner. l'érythrémie ou myélose érythémique aiguë apparaît comme une entité morbide autonome, bien définie au triple point de vue clinique, hématologique et anatomique ; son diagnostic se fonde sur ces trois ordres de caractères, qui sont de valeur inégale : les signes cliniques ne suffisent jamais à la reconnaître, l'examen du sang y suffit la plupart du temps et l'examen anatomique (dans la mesure où il peut être pratiqué pendant la vie) apporte l'élément de certitude qui individualise la maladie.

DIAGNOSTIC POSITIF

Les étapes du *diagnostic positif* de l'érythrémie aiguë peuvent donc se schématiser de la façon suivante : un état anémique, grave d'emblée, est survenu depuis peu ; il s'accompagne d'une fièvre irrégulière, souvent élevée, et quelquefois d'un syndrome hémorragique discret : la rate est grosse et le foie modérément hypertrophié. On pratique des examens de sang qui montrent une anémie très marquée, qui s'accroît de plus en plus, et la présence d'érythroblastes plus ou moins nombreux, qui sont pour la plupart très peu évolués, basophiles, et parfois atypiques. On peut enfin affirmer que cette anémie aiguë fébrile avec érythroblastose est une myélose érythémique, lorsqu'on a mis en évidence, par les ponctions des organes hématopoïétiques, l'hyperplasie primitive et systématisée du tissu érythropoïétique, avec arrêt de la maturation aux premières phases du développement cellulaire (anaplasie), et la prolifération concomitante des éléments du système réticulo-endothélial dans le tissu myéloïde. L'évolution se poursuit rapidement vers la mort, après l'échec des diverses tentatives de traitement, en particulier des transfusions et de l'hépatothérapie.

Affirmer l'existence d'une érythrémie aiguë revient donc à porter un pronostic fatal à brève échéance. Il ne convient de le faire qu'avec circonspection, et après

avoir éliminé, par un diagnostic différentiel précis, les syndromes voisins qui peuvent prêter à confusion.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le souci d'être clair, nous a fait adopter pour ce chapitre une division un peu artificielle. Grosso modo, l'érythémie aiguë se présente, avons-nous dit, comme une affection *aiguë fébrile* caractérisée par une *anémie* et par une *érythroblastose* ; il faut donc la distinguer en pratique :

- d'autres hémopathies aiguës fébriles où l'anémie n'est pas le phénomène dominant ;
- d'autres anémies ;
- d'autres érythroblastoses.

I. HÉMOPATHIES AIGUES

Leucémie aiguë ou myélose leucémique aiguë.

C'est, dit Mme de Rodellec, « le diagnostic le plus important, à cause de la ressemblance de ces deux affections. Mais, à vrai dire, il est accessoire, en l'état actuel de nos connaissances, puisque l'évolution, le pronostic et les échecs thérapeutiques sont les mêmes ».

C'est aussi, comme le dit notre maître, M. le Professeur Mouriquand, le diagnostic qu'il faut envisager « avant la lame de sang ».

A première vue, en effet, les deux affections sont très semblables : même absence de causes apparentes, même pâleur intense, même état fébrile, même asthénie, souvent même syndrome hémorragique, même évolution ; enfin, même impression de maladie grave. Toutefois, des nuances cliniques permettent de soupçonner le diagnostic. Ainsi, la grosse rate et l'absence d'adénopathies de l'érythémie s'opposent à la rate plus augmentée et aux adénopathies précoces et prédominantes de la leucémie.

Mais le caractère différentiel le plus important est celui qu'il faut rechercher dans la bouche et le pharynx : l'absence de gingivite, d'ulcérations buccales et d'angine nécrotique doit faire penser plutôt à l'érythémie aiguë. Nous avons dit plus haut que la présence de ces manifestations doit faire présumer la déficience fonctionnelle du système granulocytaire. Lorsqu'elles existent dans l'érythémie aiguë — et c'est exceptionnel, — elles sont minimales, peu extensives, et surtout elles peuvent guérir malgré l'aggravation progressive de la maladie, ce qui n'arrive jamais dans la leucémie aiguë.

Une fois l'examen de sang pratiqué, le doute est quelquefois encore possible. En effet, certaines leucémies aiguës s'accompagnent d'une anémie intense ou d'une légère érythroblastose ; par contre, l'érythémie aiguë peut ne comporter qu'une érythroblastémie très discrète. Dans ces cas douteux, le myélogramme, qu'il faut toujours pratiquer, et les ponctions de la rate et du foie apporteront des signes de certitude en montrant la lésion primitive : l'hyperplasie myéloïde de type soit leucoblastique, soit érythroblastique. Les ponctions des cen-

tres hématopoïétiques permettent en même temps d'éliminer l'hypothèse d'une crypto-leucémie.

Myélose érythroleucémique aiguë.

Nous parlerons plus longuement dans la suite de ce syndrome aux variantes multiples, intermédiaire entre la leucémie et l'érythrémie aiguës ; son importance nosoïogique est considérable et son existence est prouvée par plusieurs observations récentes qui corroborent les vues exposées par Di Guglielmo, il y a près de 25 ans. Là encore, l'aspect clinique est le même ; c'est celui de la grande famille des myéloses aiguës. Le diagnostic est purement hématologique et se fonde sur la constatation d'un syndrome mixte qui n'est ni purement leucémique, ni purement érythémique, mais résulte d'une combinaison de ces deux extrêmes.

Agranulocytose et syndromes agranulocytaires.

C'est un diagnostic qui se posera rarement ; certes, on trouve ici encore, *a priori*, des ressemblances : pâleur, état fébrile, évolution rapide, surtout lorsqu'il s'agit de syndromes plus ou moins intriqués et différents de l'agranulocytose pure cryptogénétique de Werner Schultze : myéloses aplasiques diverses, de nature infectieuse, toxique ou allergique, et dans lesquels rarement la série granuleuse est seule atteinte. Mais les ressemblances sont superficielles et se réduisent à l'aspect général du malade, qui évoque d'emblée l'idée d'une hémopathie aiguë fébrile. Même à l'examen clinique, les diffé-

rences sont manifestes : dans les syndromes agranulocytaires, les lésions bucco-pharyngées sont presque toujours au premier plan ; elles traduisent la déchéance profonde du système granulocytaire ; la rate est rarement très volumineuse ; enfin, les phénomènes hémorragiques sont fréquemment très accentués ; ils trouvent leur expression maxima dans le syndrome de l'aleucie hémorragique de Frank. De toutes façons, l'examen de sang lève immédiatement tous les doutes. Il est inutile d'insister davantage.

II. ANÉMIES

A. — Anémies chroniques. — Maladie de Biermer.

Au début, lorsque l'évolution ne peut encore être prévue, il se peut que l'on hésite entre une érythrémie aiguë et une anémie chronique ou une forme subaiguë d'une anémie habituellement chronique. Pratiquement, la question ne se pose guère que pour l'anémie pernicieuse de Biermer, du moins chez l'adulte, puisqu'elle est exceptionnelle dans l'enfance. Du reste, il semble que souvent la confusion ait été faite, et il est certain qu'au début les analogies sont grandes : rien ne ressemble à une anémie comme une autre anémie. De plus, dans l'une comme dans l'autre maladie, le sang contient des globules rouges nucléés ; quelquefois même, dans l'érythrémie aiguë, on y trouve des mégalo blastes.

Pourtant, les différences sont nettes. *Au point de vue clinique*, il faut insister sur la rate et sur le tube digestif. L'anémie pernicieuse ne comporte pas, en général, de

splénomégalie comparable à celle de l'érythrémie aiguë ; ce n'est pourtant pas là un caractère absolu, puisque P. E. Weil, P. Isch-Wall et S. Perlès ont décrit la forme hépato-splénique de la maladie de Biermer. Mais surtout, dans la maladie de Di Guglielmo, on ne constate jamais les altérations de l'appareil digestif qui sont absolument caractéristiques de l'anémie pernicieuse, lorsqu'elles sont réalisées au complet : glossite atrophique (langue de Hunter), achylie gastrique, gastrite atrophique avec aires nacrées et absence du principe de Castle ; P. Chevallier et J. Bertier y ont encore insisté tout récemment.

Quant à l'absence constante du syndrome hémorragique dans la maladie de Biermer, que P. Chevallier et Mme de Rodellec opposent à sa fréquence dans l'érythrémie aiguë, il nous semble qu'elle ne constitue pas un signe différentiel de grande valeur, car ce syndrome manque dans de nombreux cas typiques de maladie de Di Guglielmo et n'apparaît, en général, dans celle-ci, que comme un phénomène tout à fait effacé.

Passons aux *arguments tirés des examens hématologiques*.

L'anémie pernicieuse est avant tout une anémie hyperchrome ; si l'érythrémie peut aussi comporter une valeur globulaire supérieure à 1, le fait est toutefois assez rare et les chiffres ne sont jamais très élevés. C'est en raison de l'importance capitale de la valeur globulaire pour le diagnostic que nous avons insisté plus haut sur les causes d'erreur souvent méconnues, que comporte sa mesure, et sur les corrections qu'il importe de faire (par exemple suivant l'âge du sujet).

D'autre part, la maladie de Biermer se caractérise par son érythropoïèse atypique, mégaloblastique. *A priori*, lorsqu'on lit les observations d'érythrémie aiguë, on pourrait être tenté de penser que ce phénomène, considéré comme pathognomonique de l'anémie pernicieuse, perd beaucoup de sa valeur, puisque la mégaloblastose est relativement fréquente dans la maladie de Di Guglielmo, et que, dans quelques cas, rares il est vrai, elle peut atteindre une importance relative considérable en regard de la normo-érythroblastose. Mais il faut voir les choses de plus près.

Dans la maladie de Biermer, la mégaloblastose apparaît dès le début, l'hépatothérapie l'atténue ou la fait disparaître. Elle a donc toute l'apparence d'un phénomène primitif ; c'est en quelque sorte une « mutation régressive » du tissu érythropoïétique. Enfin l'érythropoïèse de type mégaloblastique, suivie dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique, est une érythropoïèse efficace ; les éléments auxquels elle donne naissance arrivent pour la plupart à maturité et deviennent des mégaloocytes, dont la présence constitue un des caractères fondamentaux du tableau hématologique de l'anémie pernicieuse.

Au contraire, dans la maladie de Di Guglielmo, la mégaloblastose présente tous les caractères d'un phénomène secondaire, qui vient signaler la défaillance de l'érythropoïèse normoblastique. Elle apparaît le plus souvent à la fin de l'évolution, en même temps que se précise le défaut de maturation de la série rouge normale, et qu'apparaît l'*hiatus erythremicus*. Lorsque, exceptionnellement, elle est manifeste dès le début

(observation III de Di Guglielmo), c'est que précisément l'*hiatus erythremicus* est, lui aussi, déjà constitué. L'érythropoïèse mégaloblastique est donc une réaction « désespérée », suivant l'expression imagée de Baserga, et son résultat s'en ressent : les éléments ne parviennent pas à maturité et on n'observe pour ainsi dire point de mégalocytes. C'est peut-être là, pensons-nous, un caractère différentiel capital.

Enfin, l'érythrémie aiguë se distingue de l'anémie pernicieuse par le test que réalise l'épreuve du traitement : seule la seconde réagit immédiatement et de façon durable à l'hépatothérapie, qui fait disparaître les mégalo blastes, rétablit une érythropoïèse normoblastique suffisante et efficace, fait disparaître les troubles digestifs et relève l'état général.

Nous nous sommes étendu un peu longuement sur les différences qui séparent l'érythrémie aiguë de l'anémie pernicieuse, de façon à ne pas laisser dans l'ombre certains aspects théoriques de la question, en particulier la signification générale qu'il faut attribuer à l'apparition d'une érythropoïèse régressive, embryonnaire, de type mégalo blastique. Mais le diagnostic différentiel se pose pratiquement de façon assez simple dans la majorité des cas : *schématiquement, l'anémie normochrome de l'érythrémie aiguë, avec normo-érythroblastose prédominante et mégalo blastose secondaire, sans mégalocytes dans le sang, est une anémie hépato-résistante qui s'accompagne d'une grosse rate et ne comporte pas de troubles digestifs ; tandis que l'anémie pernicieuse, avec mégalo blastose primitive et mégalo cytose, accompagnée de glossite et de gastrite atrophique, est hépato-sensible. Il est à*

peine besoin de dire que les ponctions des centres hémato-poïétiques rendent les plus grands services pour ce diagnostic, mettant en évidence le caractère systématisé de l'érythroblastose dans la maladie de Di Guglielmo.

B. — Anémies aiguës.

1) *Anémie gravissime aiguë fébrile ou anémie hémolytique aiguë (Maladie de Lederer-Brill).* — La maladie de Lederer-Brill est une affection connue depuis une quinzaine d'années environ ; elle frappe des enfants ou des adultes jeunes, et comporte une anémie très intense, d'installation rapide, presque instantanée (« en coup d'archet » suivant l'expression de N. Fiessinger) ; une fièvre élevée ; pas ou peu d'hémorragies, mais une hyperhémolyse très accentuée, contemporaine du début de l'anémie (ictère, hémoglobinurie) ; un foie et une rate souvent augmentés de volume, une angine folliculaire. L'évolution se fait vers une anémie très rapidement progressive qui peut aboutir en quelques jours à la mort, en l'absence de traitement. Mais l'hépatothérapie et, mieux encore, la transfusion sanguine abondante suivie de petites transfusions répétées, enrayera rapidement le cours de la maladie, qui guérit en général complètement.

L'anémie est extrêmement accentuée, toujours hyperchrome, et s'accompagne des signes d'une régénération sanguine active : érythroblastose du type normoblastique, réticulocytose ; de plus il y a constamment une leucocytose élevée avec polynucléose et parfois petite réaction myélocytaire.

Ce tableau sanguin comporte des variantes d'autant

plus importantes à connaître qu'elles ont pu faire discuter de l'identité de nature de la maladie de Lederer-Brill et d'autres affections. Lorsque la réaction érythroblastique devient très intense, avec apparition dans le sang d'éléments nucléés non seulement très nombreux, mais aussi très jeunes (jusqu'aux stades indifférenciés hémohistioblastique et hémocytoblastique) et mise en jeu d'une réaction mégaloblastique, c'est presque le tableau de l'érythrémie aiguë qui se trouve réalisé. Au contraire, dans certains cas, c'est le tableau de l'anémie perniciose que simule la maladie de Lederer-Brill, avec dès le début une mégaloblastose très importante qui s'accompagne de mégaloctose. P. Chevallier et M. Thauy avaient déjà insisté ; mais nous avons pu prendre connaissance d'un travail récent de Colarizi, dans lequel il rapporte une observation de ce type, où à la mégaloblastose sanguine et médullaire intense s'ajoutait un signe troublant : l'absence complète du principe de Castle. La guérison fut cependant obtenue très rapidement et de façon complète par des transfusions répétées.

La question se pose évidemment de savoir si certains cas de maladie de Lederer-Brill ne doivent pas être considérés comme des syndromes non autonomes, véritables formes suraiguës d'autres affections telles que la maladie de Di Guglielmo ou l'anémie perniciose. La notion de curabilité s'oppose à cette conception ; nous ne pouvons la discuter ici.

Quoi qu'il en soit, dans sa forme typique, *la maladie de Lederer se présente comme une affection de nature vraisemblablement infectieuse ou toxi-infectieuse aiguë survenant sur un terrain spécial prédisposé aux réactions*

anaphylactiques, dans laquelle l'hémolyse doit être considérée comme le phénomène primordial, qui entraîne secondairement une régénération sanguine assez intense pour prendre quelquefois l'aspect d'une « réaction érythroïde », avec ou sans régression vers la mégalo-blastose.

On conçoit que dans ces cas la confusion soit possible avec l'érythrémie aiguë ; mais celle-ci est une myélose aux lésions irréversibles, et l'épreuve thérapeutique vient, ici encore, lever tous les doutes : la transfusion sanguine guérit l'anémie hémolytique aiguë et n'influence pas la marche fatale de l'érythrémie aiguë de Di Guglielmo.

2) *Anémie fébrile maligne ou fièvre maligne hémorragique de P. Chevallier.* — Il s'agit d'une affection encore peu connue, qui se présente, elle aussi, comme une anémie aiguë fébrile ; elle doit probablement entrer dans le cadre plus général des myéloses aplasiques, à côté de l'agranulocytose et des syndromes voisins. S'il faut y penser, à l'examen clinique du malade, du moins la lame de sang permet-elle de l'éliminer sans hésitations : l'anémie ne s'y accompagne en effet d'aucun signe de prolifération érythroblastique ; du reste, la moelle osseuse est pauvre, hypoplasique, surtout en ce qui concerne la série rouge.

*
**

Nous avons traité assez longuement le diagnostic différentiel entre la maladie de Di Guglielmo et certaines anémies, de façon à signaler au passage quelques points

intéressants ou quelques problèmes qui se posent, sans avoir à y revenir par la suite. Par contre, nous avons passé rapidement sur les myéloses leucémiques, et nous serons également bref en ce qui concerne les diverses érythroblastoses, car nous nous proposons d'en parler plus longuement lorsque nous envisagerons la place que doit occuper la myélose érythémique aiguë dans la nosographie.

III. ERYTHROBLASTOSES

A. — Erythroblastoses chroniques.

Pendant longtemps, tous les syndromes caractérisés par une anémie chronique accompagnée de réaction érythroblastique et myélocytaire se sont groupés sous deux dénominations : l'anémie splénomégaly infantile de Von Jaksch-Hayem-Luzet et la splénomégaly avec anémie et myélémie de Weil et Clerc, la première concernant les cas observés dans l'enfance, la seconde ceux de l'adulte. Ces deux groupes un peu disparates sont peu à peu démembrés, et on en voit sortir notamment des affections bien individualisées où la prolifération érythroblastique apparaît comme le phénomène dominant. primaire, et qui méritent légitimement le nom d'érythroblastoses. Ce sont notamment, dans l'enfance, *la maladie de Cooley* et, chez l'adulte, *la maladie érythroblastique de Weil* ; celle-ci comprend en outre des cas rangés naguère sous d'autres étiquettes, telles que la polyglobulie chronique ou maladie de Vaquez.

Le diagnostic différentiel entre ces affections et la maladie de Di Guglielmo n'est guère à envisager, car si le sang renferme des érythroblastes en assez grande quantité, si l'anémie peut être assez intense (du moins dans la maladie de Cooley), il s'agit cependant de syndromes chroniques, à début insidieux, à évolution lente, sans fièvre, qui ne peuvent prêter à aucune confusion. La prolifération érythroblastique ne s'accompagne pas de l'arrêt de maturation qui caractérise l'érythémie aiguë, et les formes immatures rencontrées dans le sang ne sont pas les formes les plus jeunes de la lignée rouge. Enfin, d'autres particularités les caractérisent : ainsi le facteur ethnique et les lésions squelettiques de la maladie de Cooley (osétoporose, aspect « en poils de brosse » des os du crâne).

B. — Erythroblastoses aiguës.

Nous avons en vue essentiellement les *érythroblastoses familiales de la période péri-natale*, qui ont été particulièrement étudiées par Lehndorff et, en France, dans ces dernières années, par nos maîtres, MM. Péhu et Noël. Elles sont représentées par trois expressions différentes du même processus dysgénétique de la lignée érythroblastique : anasarque fœto-placentaire, ictère grave familial du nouveau-né et anémie primaire du nouveau-né. Nous ne les signalons ici que pour mémoire, en raison de leur parenté nosologique étroite avec la maladie de Di Guglielmo, mais *c'est un diagnostic qui n'à jamais à être envisagé en raison du domaine chrono-*

logique très particulier de ces affections ; elles ne s'observent que dans les heures ou les jours qui suivent immédiatement la naissance, tandis que l'érythémie aiguë n'a jamais encore été rencontrée avant le 6^e mois ; cette dernière est une maladie du nourrisson, non pas du nouveau-né.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS RÉCENTES

Depuis la dernière publication de Di Guglielmo (1938), quelques observations nouvelles sont venues enrichir la documentation concernant la forme typique de la myélose érythémique aiguë. En raison des circonstances, il nous a été impossible de nous les procurer toutes. Du moins, nous rapporterons ici celles dont nous avons pu prendre connaissance : une observation italienne, une observation suisse et une observation personnelle qui nous a été communiquée par notre maître, M. le Professeur Mouriquand ; nous signalerons pour chacune les particularités qu'elle présente et les données nouvelles qu'elle peut apporter pour une connaissance plus approfondie de la maladie.

OBSERVATION I

F. VECCHIO, 1939.

Enfant M... P..., âgée de 4 mois. Rien d'important à signaler dans les antécédents héréditaires. Une sœur est morte à 9 mois d'une affection gastro-intestinale aiguë avec splénomégalie ; une autre sœur présente une luxation congénitale de la hanche.

Enfant née à terme, bien constituée, nourrie au sein, mais irrégulièrement. Depuis la fin du premier mois, pâleur et anorexie ; depuis peu de temps enfin, clochers fébriles irréguliers. Elle est actuellement un peu amaigrie (4 kg. 500), mais apyrétique ; les téguments sont pâles et jaunâtres, les muqueuses sont décolorées ; il y a quelques pétéchies disséminées sur l'abdomen et les cuisses.

L'abdomen est volumineux ; le foie déborde le rebord costal de 2 travers de doigts ; la rate, dure, déborde de 3 travers de doigts.

L'examen général ne révèle aucun autre signe pathologique ; en particulier, il n'y a pas d'adénopathies et pas de lésions squelettiques radiologiquement visibles.

Réaction de Wassermann : positive. Réactions de Hijmans van den Bergh (directe et indirecte) : négatives. Pas de parasites intestinaux. Pas de parasites sanguins (recherchés dans la moelle osseuse).

Examen du sang : Hémoglobine : 37 %. Globules rouges : 2.288.000. Valeur globulaire : 0,81. Cellules nucléées : 52.800, dont 9.600 globules blancs.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	59
— éosinophiles	1
Lymphocytes	22
Monocytes	10
Formes de passage	6
Métamyélocytes neutrophiles	2

Pour 100 éléments blancs, on trouve 450 éléments de la série rouge, soit :

Hémocytoblastes	1
Pro-érythroblastes	39
Erythroblastes basophiles	207
— polychromatophiles ...	100
— orthochromatiques	102
Mégaloblastes	1

Au total, sur 100 éléments nucléés, on trouve :

7 pro-érythroblastes
74,3 érythroblastes,

soit 81,3 éléments immatures de la série rouge, dont un grand nombre présentent des figures de mitoses. Certains, enfin, sont atypiques, affectent un aspect plus ou moins « lymphoïde », ou « clasmatoctytoïde ». On note enfin, une anisocytose et une poikilocytose marquées, et la présence de corps de Jolly, d'anneaux de Cabot, d'hématies basophiles ou ponctuées.

Moelle osseuse : elle est très riche en éléments nucléés groupés en amas, en pleine prolifération cellulaire « atypique et tumultueuse ». Presque tous ces éléments appartiennent à la série rouge, avec prédominance des érythroblastes basophiles. — Rares éléments de la série granuleuse (myélocytes et polynucléaires). — Pâr contre, on trouve d'assez nombreux éléments de grande taille, à noyaux nucléolés, de type histioïde et présentant tous les caractères des hémohistioblastes.

Rate (frottis de ponction splénique) : elle renferme de nombreux amas érythroblastiques et de très rares éléments de la série myélocytaire. De même que dans la moelle osseuse, on trouve de très nombreux éléments histioïdes.

L'enfant n'a pu être suivie au point de vue hématologique ; on sait seulement que la maladie a évolué rapidement et irrémédiablement vers la mort en 2 mois.

Aucune vérification anatomique.

Ce cas répond très exactement à la forme typique de la maladie. Il faut y noter le jeune âge de la malade (4 mois) et la longueur de la phase prodromique, qui semble avoir débuté dès la fin du premier mois de la vie. Il est regrettable que la malade n'ait pas pu être suivie et qu'un examen anatomique détaillé ne complète pas cette belle observation ; toutefois, la ponction de la rate — que les hématologistes italiens pratiquent même chez le jeune enfant et le nourrisson, contrairement à ce qui se fait habituellement en France — a confirmé pendant la vie le caractère systématisé de la prolifération érythroblastique.

L'auteur a étudié, en particulier sur les frottis de ponction splénique, les caractères et la signification de la prolifération des éléments réticulo-endothéliaux. Il a pu vérifier sur ses préparations le fait que nous avons déjà signalé plus haut : la possibilité d'une genèse directe des érythroblastes de type normoblastique à partir d'hémohistioblastes, sans stade intermédiaire hémocytoblastique. Il s'agit donc d'un document d'un très grand intérêt théorique ; nous aurons à y revenir plus loin.

OBSERVATION II

O. ROTH, 1940.

J... Sch..., âgé de 35 ans.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires ; le malade est porteur depuis son jeune âge d'un goître simple.

A la fin de juillet 1939, le malade accuse une fatigabilité excessive et quelques céphalées ; au début d'août, il présente

des hémorragies gingivales très discrètes, et l'entourage est frappé par sa pâleur intense. Le 1^{er} août, il a consulté pour la première fois : il était fébrile et présentait une anémie (3.020.000 globules rouges) avec leucopénie (1.750) et neutropénie (35 %) ; il y avait déjà quelques érythroblastes dans le sang (7 %). Le diagnostic d'anémie pernicieuse étant porté, on a donné du Campolon et de la Vitamine C. Mais la fièvre reste élevée et rémittente ; des hémorragies gingivales et nasales assez importantes surviennent ; l'état général s'aggrave peu à peu et le malade est envoyé à l'hôpital le 19 août.

A ce moment, il présente essentiellement un état anémique grave, avec fièvre, sans subictère et accompagné d'une gingivite discrète, mais hémorragique. Le foie et la rate sont légèrement hypertrophiés. Depuis peu de jours, le malade accuse une diminution sensible de la vision, qui est due à de petites hémorragies rétinienne.

Examen du sang : Globules rouges, 1.800.000 ; hémoglobine, 36 % ; valeur globulaire, 1. Leucocytes, 3.300. — Formule leucocytaire : Polynucléaires neutrophiles, 51,4 ; Métamyélocytes, 0,7 ; Myélocytes, 0,3 ; Lymphocytes, 37,3 ; Monocytes, 9,7 %. — Normoblastes, 385 par mm³ ; mégalo blastes, 22. Réticulocytes, 2 ‰. Plaquettes, 117.000. — Temps de saignement, 12 minutes $\frac{1}{2}$; temps de coagulation, 3 minutes 55. — Réactions de H. van den Bergh (directe et indirecte) : positives.

Tout au long de l'évolution on constate, comme dans les premiers examens, une anémie intense (jusqu'à 1.300.000) avec leucopénie et granulopénie, quelques rares myélocytes et surtout des normoblastes basophiles ou polychromatophiles en nombre variable (de 108 à 920 par mm³, suivant les examens) et quelques mégalo blastes (maximum 90). L'anisocytose est intense, accompagnée de polychromatophilie ; présence d'hématies ponctuées, de corps de Jolly et d'anneaux de Cabot. La thrombopénie s'accroît, jusqu'à un taux de 11.700 par mm³ au dernier examen. Enfin, on rencontre dans le sang quelques rares cellules atypiques « de la taille d'un monocyte,

avec un noyau de structure finement réticulaire renfermant un gros nucléole. Le cytoplasme de ces cellules est très faiblement basophile » ; il s'agit, dit l'auteur, d'éléments qui ne répondent à aucune forme cellulaire classique.

La ponction sternale (28 août) donne les renseignements suivants : cellules du réticulum 1,6 ; myéloblastes 0,6 ; promyélocytes 1,6 ; myélocytes neutrophiles 2,6 ; éosinophiles 0,6 ; métamyélocytes neutrophiles 5,4 ; polynucléaires neutrophiles 9,8 ; éosinophiles 0,4 ; lymphocytes 3,4 ; plasmocytes 1,6 ; mégacaryocytes 0,6 ; *cellules monocytoides* 11,6 ; *cellules atypiques* 19,2 ; érythroblastes 37 ; pro-érythroblastes 1,6 ; mégalo-blastes 2,4. — Nombreuses mitoses parmi les érythroblastes et les mégalo-blastes ; quelques mitoses anormales. Les cellules monocytoides et les cellules dites atypiques paraissent être vraisemblablement de même nature.

L'examen radiologique du squelette montre un léger degré d'ostéoporose.

Une série de transfusions sanguines apporte une légère amélioration momentanée, relève un peu le taux des globules rouges et fait diminuer les érythroblastes sanguins. Mais l'évolution se précipite bientôt et les hémorragies buccales et nasales deviennent abondantes et répétées, sans qu'il y ait jamais de purpura. La mort survient le 26 septembre. La maladie a duré 2 mois à peine.

Autopsie. — Ostéoporose légère. Gros foie (2.800 gr.), grosse rate (16 cm. $\frac{1}{2}$, 390 gr.). — Petites suffusions hémorragiques dans la plupart des viscères (bronches, plèvres, péricarde et endocarde, estomac, etc...). La moelle osseuse est homogène et de couleur rouge brun dans toute l'étendue du fémur, rouge vif dans les vertèbres.

Examen histologique (P^r UEHLINGER). — La moelle osseuse présente une hyperplasie globale, avec des amas myélocytaires, quelques rares ilots lymphoïdes et surtout un grand nombre de normoblastes à toutes les phases de leur évolution et quelques rares mégalo-blastes. Les granulocytes adultes sont rares. On trouve en assez grand nombre des érythro-

blastas volumineux, à noyau difforme et hyperchromatique, et enfin de nombreux éléments atypiques tels que ceux qu'avait révélés la ponction sternale : cellules géantes mononucléées ou cellules à très gros noyaux vésiculeux, jamais groupées en amas, mais toujours isolées » ; elles sont fréquemment en mitose. — *Le foie* est de structure normale et présente quelques phénomènes discrets de dégénérescence graisseuse ; les capillaires renferment de petits amas de myélocytes et de normoblastes. — *Dans la rate*, les follicules sont petits, la pulpe rouge est gorgée de sang et renferme des amas de myélocytes et de normoblastes, avec quelques mégacaryocytes isolés. Mais dans la pulpe blanche, ce sont de très nombreuses « cellules myélocytoïdes » qui dominent.

Il s'agit, en résumé, d'une anémie aiguë fébrile avec hépatosplénomégalie, ayant évolué en 2 mois vers la mort, avec un syndrome hémorragique de type hémogénique. Au point de vue hématologique, les altérations des globules rouges et l'érythroblastose importante dénotent l'atteinte prédominante de la série rouge. Au point de vue anatomique, il s'agit d'une hyperplasie myéloïde globale, normotope et hétérotope ; mais la série rouge semble plus particulièrement touchée et présente des altérations morphologiques importantes. A l'hyperplasie myéloïde s'ajoute la prolifération, dans la moelle osseuse et dans la rate, de cellules mal définies, décrites sous les noms divers de « cellules monocytoïdes », « cellules non différenciables », cellules « myélocytoïdes ». L'auteur est d'avis que les « cellules myélocytoïdes » de la description histologique du Pr. Uehlinger sont les mêmes que celles qu'il a signalées dans la moelle osseuse et dans le sang. De leur nature dépend évidemment la possibilité de classer cette observation dans un cadre

connu. Si, comme l'admet l'auteur, il s'agit purement et simplement d'éléments identiques aux cellules dites « réticulo-endothéliales » des auteurs italiens, il est certain qu'elle correspond exactement à la forme anatomo-clinique typique de l'érythrémie aiguë de Di Guglielmo.

Il faut insister, dans cette observation, sur l'importance des manifestations hémorragiques (syndrome purement hémogénique avec thrombopénie très marquée).

Contrairement à ce qu'on observe dans la plupart des cas, la rate n'a été que modérément hypertrophiée, bien qu'elle fût le siège d'une prolifération réticulo-endothéliale active ; le fait est peut-être en rapport avec l'évolution particulièrement rapide de la maladie ; en tous cas il ne semble pas que l'importance de la splénomégalie soit nécessairement l'expression de celle de l'hyperplasie réticulo-endothéliale.

Dans le cas particulier, cette hyperplasie est intense, presque aussi importante que la prolifération érythroblastique proprement dite ; on a bien l'impression, en présence d'une telle observation, qu'il doit s'agir de phénomènes parallèles, de même nature, et que le premier n'est pas simplement la conséquence de l'autre. Nous aurons à revenir sur ce point

OBSERVATION III

MM. MOURIQUAND et WENGER, 1941. (1)

Il s'agit d'une fillette de 14 ans, Madeleine A..., qui est envoyée à l'hôpital pour anémie le 20 octobre 1940.

Dans ses antécédents, on trouve un passé tuberculeux assez chargé. Son père est mort de tuberculose. Elle même a été

(1) G. MOURIQUAND et G. WENGER. L'érythromyélose aiguë chez l'enfant. *J. de Médecine de Lyon*, n° 511, 20 avril 1941.

soignée à l'âge de 11 ans dans le service du D^r GARDÈRE pour une primo-infection bacillaire, et a été suivie à peu près régulièrement jusqu'à l'an dernier par le Dispensaire anti-tuberculeux.

Le début de son affection remonte à six ou sept mois.

L'enfant, auparavant normalement colorée et bien portante, est devenue pâle, asthénique, nerveuse, anorexique et se plaint de céphalées.

Un médecin consulté prescrit du sérum de cheval, sans aucun résultat.

L'état général s'aggravant toujours, l'enfant présentant de la fièvre (38°) et une asthénie de plus en plus marquée, est envoyée à l'hôpital.

On est frappé, à l'examen, par la pâleur des téguments et des muqueuses ; la bouffissure du visage, l'asthénie, s'accompagnent d'une élévation thermique au-dessus de 38°.

Le tronc est parsemé de macules jaunes de dimensions irrégulières, les unes grosses comme une tête d'épingle, les autres en placards plus vastes, qui seraient apparues il y a une quinzaine de jours et qui ressemblent un peu à des leucémides.

Le pôle inférieur de la rate est perçu. Le foie déborde d'un travers de doigt les fausses côtes. Ni l'un, ni l'autre ne sont douloureux.

Pas d'hypertrophie ganglionnaire, pas d'hémorragies, ni de purpura. Pas d'angine, ni de saignement des gencives

Au cœur, rythme régulier, léger souffle systolique de la pointe, sans propagation. Souffle anémique mentonnier.

Tension artérielle = 10/5. Rien aux poumons, ni au système nerveux.

L'examen du sang pratiqué le 3 octobre (D^r GUICHARD), montre : Globules rouges 1.820.000 ; globules blancs 7.967 ; hémoglobine 46 % ; valeur globulaire 1,26 %. — Formule leucocytaire : myéloblastes 1 ; métamyélocytes 1 ; polynucléaires neutrophiles 36 ; lymphocytes 33 ; mononucléaires 29 ; érythroblastes orthochromatiques 17 ; érythroblastes polychromatiques 1. — Temps de saignement, 3 minutes ; temps de coagulation, 15 minutes. — Signe du lacet : négatif.

Par ailleurs, dans les urines : diurèse peu abondante (500 cc.) ; urines foncées, rougeâtres. Précipité de pseudo-albumine. Ni sucre, ni acétone.

Cytologie : urates, quelques leucocytes isolés, quelques cellules. — *Urée sanguine* : 0,33 ‰. — *Réaction de B. W.* = négative. — *Cuti-réaction* et *percuti-réaction* : très positives.

Radiographie pulmonaire : ombres hilaires très accentuées, surtout à gauche.

L'examen du fond d'œil (Dr CHAVANNE) montre une rétine un peu pâle, des artères un peu pâles sans courant sanguin visible. Pas d'hémorragie. T.A.C. normale.

On commence un traitement avec 60 centigrammes de protoxalate de fer, de la moelle de bœuf et de l'extrait de foie buvable associé à un extrait de muqueuse gastrique, plus une injection sous-cutanée de 2 cc. par jour d'extrait hépatique injectable.

Une série de transfusions sanguines a été faite également : petites transfusions de 100 cc., deux fois par semaine environ. Elles ont toutes été bien supportées.

Enfin, 2 comprimés par jour de 0 gr. 05 d'acide ascorbique et, à la fin de l'évolution, des extraits de plaquettes ont complété la thérapeutique mise en œuvre.

Malgré ce traitement, l'état s'est progressivement aggravé. Au bout d'une dizaine de jours, la température a atteint 39°5 et s'est maintenue jusqu'à la fin entre 39° et 40°.

Le 21 octobre, la malade signale quelques douleurs assez fugitives surtout au niveau des membres inférieurs dans les régions juxta-épiphysaires, tibiales et fémorales.

Le 27 octobre, les épistaxis sont incessantes et la malade a présenté plusieurs syncopes ; la dyspnée est vive, le pouls à 135. Au cœur, bruit de galop.

La malade est prostrée et anxieuse, ne s'alimente presque plus. Elle tombe dans le coma, et meurt le 28 octobre.

Au cours de l'évolution, qui a duré à l'hôpital 26 jours, nous avons fait faire de nombreux examens de sang et des médullogrammes, le dernier étant pratiqué 1/4 d'heure après le décès. En voici les résultats :

EXAMENS DU SANG (D^r GUICHARD).

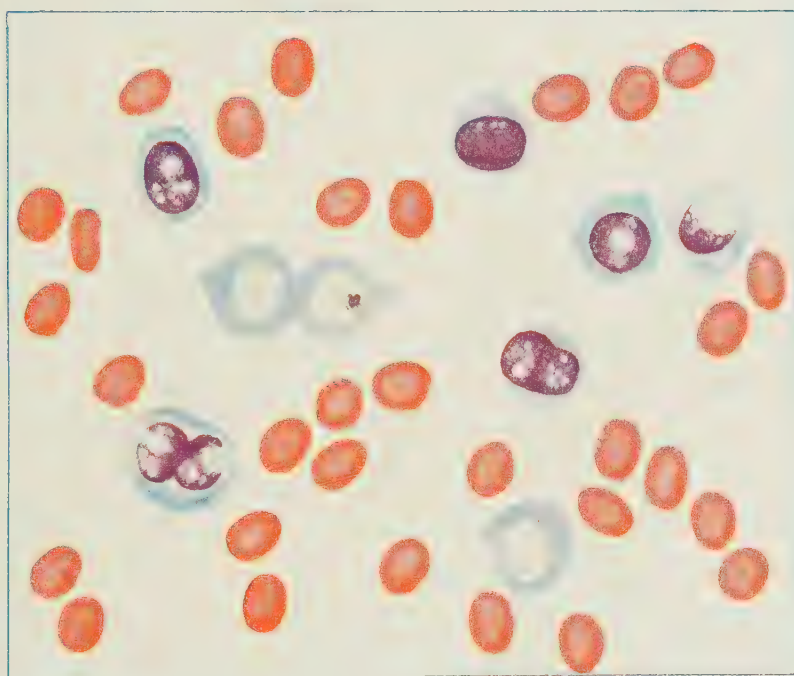
	3/10/40	10/10/40	18/10/40	27/10 (veille de la mort)
<i>Hématies</i>	1.820.000	1.340.000	1.050.000	660.000
Hémoglobine	46 %	31 %	22 %	17 %
Valeur globulaire ..	1,26	1,15	1,04	1,28
Taille		macrocytose	macrocytose	anisocytose
Forme			poikilocytose	poikilocytose
Colorabilité		polychroma- tophilie	polychroma- tophilie	polychroma- tophilie
<i>Cellules à noyaux</i> ..	9.400	6.600	16.000	15.500
<i>Cellules de la série rouge</i>	1.433	1.190	4.480	7.408
Erythroblastes baso- philes	0	1	1	3
Erythroblastes poly- chromatophiles ..	1	10	16	13
Erythroblastes ortho- chromatophiles ..	17	11 (1 à corps de JOLLY)	21	80
Mégaloblastes	0	0	1	0
<i>Leucocytes</i>	7.967	5.410	11.520	7.592
Hémohistioblastes ..	0	0	0	3
Hémocyto blasts ...	0	0	0	2
Myéloblastes	1	1	2	0
Myélocytes		3	2	0
Métamyélocytes	1	2	0	0
Polynucl. neutro....	36	35	23	9
Polynucl. éosino....	0	0	0	0
Polynucl. basophiles	0	0	1	0
Lymphocytes	33	9	21	29
Monocytes	29	50	51	58
Temps de saignement.	3 minutes		6 minutes $\frac{1}{2}$	10 minutes
Temps de coagulation	15 minutes		25 minutes	14 minutes

MÉDULLOGRAMME (12 octobre 1940)

(ne figure pas dans l'article original de MM. MOURIQUAND
et WENGER).

<i>Série normoblastique</i>	63 %	
Pro-érythroblastes		1,5
Erythroblastes basophiles		15
— polychromatophiles		41
— orthochromatiques		5,5
 <i>Série mégaloblastique</i>	12 %	
Pro-mégaloblastes		1
Mégaloblastes basophiles		9
— polychromatophiles		2
 <i>Série blanche granuleuse</i>	12,5 %	
Myéloblastes		1
Promyélocytes		2
Myélocytes neutrophiles		5,5
— éosinophiles		0,5
Métamyélocytes		1
Polynucléaires neutrophiles		2,5
 <i>Lymphocytes</i>	2,5 %	2,5
 <i>Monocytes</i>	5,5 %	5,5
 <i>Cellules souches</i>	4,5 %	
Hémohistioblastes		1,5
Hémocytoblastes		3

Transformation érythroblastique importante, à prédominance normoblastique, mais avec mégaloblastose appréciable Existence d'hiatus érythremicus. D'autre part, phénomènes de dégénérescence parmi les érythroblastes basophiles (voir plus loin description détaillée).



Observation III. - Ponction de moelle sternale.
Dégénérescences nucléaires des érythroblastes basophiles.

MÉDULLOGRAMME (18 octobre 1940. D^r GUICHARD).

<i>Série érythroblastique</i>	67 %
Erythroblastes basophiles	7
— polychromatophiles	60
<i>Série blanche granuleuse</i>	20 %
— Formes jeunes	15 %
Myéloblastes	5
Myélocytes neutro	9
Métamyélocytes	1
— Formes adultes	5 %
Poly neutro	5
<i>Série lymphoïde</i>	4 %
Lymphocytes	4
<i>Série monocyttaire</i>	2 %
Monocytes	2
<i>Cellules souches</i>	7 %
Hémohistioblastes	2
Hémocytoblastes	5

En somme : Erythroblastose considérable de la moelle osseuse.

MÉDULLOGRAMME (28 octobre 1940. D^r GUICHARD).

<i>Série érythroblastique</i>	53 %	
Mégaloblastes		1
Proérythroblastes		9
Erythroblastes basophiles		5
— polychromatophiles		20
— orthochromatiques		18
 <i>Série blanche granuleuse</i>	18 %	
— Formes jeunes	17 %	
Myéloblastes		10
Promyélocytes		1
Myélocytes neutro		5
Métamyélocytes		1
— Formes adultes	1 %	
Poly neutro		1
 <i>Série lymphoïde</i>	15 %	
Lymphocytes		15
 <i>Série monocyttaire</i>	1 %	
Monocytes		1
 <i>Cellules souches</i>	13 %	
Hémohistioblastes		8
Hémocytoblastes		5

En somme : Erythroblastose importante avec disparition presque complète de la série granuleuse adulte.

Autopsie. — La rate est très hypertrophiée, pesant 350 gr. A la coupe, elle présente une congestion du tissu splénique, sans points lymphatiques visibles. Pas de périsplénite.

Le foie est énorme, pesant 2.250 gr., très gras et brun à la coupe.

Les reins sont hypertrophiés, ils se décortiquent facilement. Poids : rein droit, 340 gr. ; rein gauche, 320 gr.

Le poumon gauche présente de petites lésions d'adhérences pleurales, le poumon droit des lésions de congestion.

Les ganglions du hile sont hypertrophiés, mais sans caséum. L'inoculation au cobaye d'un ganglion a été négative.

L'examen histologique des différents organes a été pratiqué par le Dr GUICHARD, qui a eu l'obligeance de nous permettre d'étudier ses préparations ; nous avons aussi pu examiner avec lui des coupes provenant de fragments d'organes qui ne lui avaient pas été soumis auparavant.

La rate est congestive et d'aspect homogénéisé dans l'ensemble, avec disparition d'un grand nombre des follicules lymphoïdes de Malpighi.

Il existe des phénomènes de *sclérose*, discrets dans l'ensemble, et d'intensité variable suivant les points : sclérose trabéculaire épaisse accentuant simplement l'architecture fibreuse normale de l'organe, sclérose insulaire développée aux dépens des follicules lymphoïdes disparus, enfin petites nappes de sclérose interstitielle, réticulaire, assez rares et toujours limitées et de peu d'étendue. Certaines artérioles sont entourées d'une sorte d'anneau de sclérose en voie d'organisation et dénuée d'éléments lymphoïdes.

Parmi les *follicules de Malpighi* qui subsistent, certains sont réduits à d'étroits manchons lymphoïdes entourés d'une zone de prolifération érythroblastique intense. Ils sont pénétrés par des *éléments myéloïdes* difficilement identifiables en raison de la coloration, parmi lesquels on peut toutefois reconnaître de façon certaine des cellules jeunes (myéloblastes, pro-érythroblastes ?) et des érythroblastes orthochromatiques.

La congestion splénique est intense et caractérisée par une *dilatation des sinus*, lesquels sont gorgés d'hématies visibles sur des plages étendues ; il s'y surajoute de très nombreux splénocytes tuméfiés, arrondis et isolés, ou bien situés en pleine sclérose et chargés de très abondants pigments biliaires ou de grains d'hemosidérine. On note en certains endroits sinon des modifications directes des cellules endothéliales à semelle, du moins la présence dans la lumière d'éléments macrophagiques pluri-nucléés. Peut-être existe-t-il une filiation entre l'une et l'autre catégorie. Il existe, en outre, d'assez nombreux *mégacaryocytes* typiques, souvent entourés de globules rouges nucléés, parfois isolés dans les sinus dilatés ; ils sont bien reconnaissables, avec leur noyau bourgeonnant, contourné, monstrueux. Dans un seul champ microscopique, avec un oculaire 6 et un objectif 5, nous avons pu en compter 6.

L'aspect de la *pulpe rouge* est assez variable, certains cordons apparaissant gorgés de globules rouges mêlés à des éléments myéloïdes, d'autres étant au contraire pauvres en cellules. Dans cette pulpe rouge, on trouve des *éléments myéloïdes* nombreux, le plus souvent *diffus et épars*, quelquefois cependant groupés en *îlots* et constitués en majeure partie d'érythroblastes et de cellules jeunes difficilement identifiables. Les dépôts d'hemosidérine sont abondants. A part les petites plages de sclérose discrète que nous avons signalées, il n'y a pas de modifications appréciables de la trame réticulaire, qui n'apparaît généralement pas hyperplasiée.

Il s'agit, en somme, d'une rate myéloïde et plus particulièrement érythroblastique avec un phénomène qu'il faut signaler spécialement : la transformation érythroblastique des follicules lymphoïdes.

Le *foie* présente à première vue une structure normale, mais même à un faible grossissement, les capillaires intra-lobulaires apparaissent dilatés. Dans les travées hépatiques, on n'observe qu'une dégénérescence grasseuse discrète des cellules épithéliales, par plages plus ou moins étendues. Les

inclusions pigmentaires sont abondantes. Enfin, en de rares endroits, il existe des phénomènes de dégénérescence nucléaire dans un cytoplasme apparemment sain (vacuolisation du noyau).

Les capillaires intra-lobulaires, fortement dilatés, sont le siège d'un processus de *prolifération myéloïde* discret, existant en certains endroits de la coupe, inexistant en d'autres et d'intensité variable ; les petits amas cellulaires qu'ils renferment comprennent des éléments jeunes non identifiables et d'assez nombreux érythroblastes reconnaissables à leur noyau en tache d'encre et présentant parfois des figures de mitoses. On ne rencontre presque aucun polynucléaire adulte. Les capillaires renferment enfin d'assez nombreuses cellules géantes plurinucléées dont les unes ont des noyaux pycnotiques, rétractés, tandis que d'autres sont des *mégacaryocytes* typiques ; elles conservent souvent un contact étendu avec la paroi vasculaire, mais aucune image indiscutable ne nous a permis d'affirmer que ces divers éléments prennent naissance directement, *in situ*, aux dépens des cellules de Kupffer. Les mégacaryocytes sont assez nombreux dans certaines portions de la coupe, et dans un champ microscopique, avec un oculaire 6 et un objectif 3, nous avons pu en compter 6.

En somme, le foie présente une prolifération réticulo-endothéliale à tendance myéloïde et surtout érythroblastique. Cette prolifération est assez discrète dans l'ensemble, n'atteignant pas, et de loin, l'intensité de celle qu'on observe dans la rate. Pourtant, en de rares points, elle devient assez importante pour commencer à dissocier les travées hépatiques en formant de véritables îlots.

Le poumon présente surtout une vaso-dilatation extrêmement intense des capillaires inter-alvéolaires, des grosses artères et des grosses veines. Les parois alvéolaires ont une épaisseur triple ou quadruple de la normale et sont occupées presque exclusivement par ces capillaires gorgés d'hématies. Les vaisseaux de plus grosses dimensions sont également di-

latés et renferment de très nombreux globules adultes, avec d'assez nombreux éléments mononucléés (érythroblastes).

Parmi les fragments examinés se trouve *un nodule de parenchyme densifié*, dans lequel on constate des lésions d'alvéolite œdémateuse et catarrhale, avec présence d'histiocytes typiques dans la cavité alvéolaire. L'endothélium alvéolaire, irrégulièrement tuméfié, est difficilement reconnaissable ; il a quelquefois totalement disparu. Quant aux parois des alvéoles, elles sont considérablement épaissies ; elles renferment des capillaires très dilatés et sont le siège d'une *infiltration par de nombreuses cellules dont la plupart sont de type histiocyttaire*. La structure du tissu pulmonaire est donc profondément modifiée.

Certains capillaires sont distendus et gorgés de cellules de toutes sortes : hématies adultes, nombreux érythroblastes acidophiles, cellules jeunes. Ces éléments sont tellement tassés les uns contre les autres qu'il est difficile de les identifier tous. Il n'est peut-être pas permis d'interpréter ces images comme une prolifération myéloïde érythroblastique proprement dite, et l'on peut penser qu'il ne s'agit que de sang circulant (en effet, peu avant la mort, le nombre des érythroblastes circulants était considérable). Pourtant, en certains points, la lumière vasculaire est totalement obstruée par les éléments jeunes parmi lesquels on ne trouve même pas d'hématies adultes, et il semble impossible de contester la réalité d'une *prolifération myéloïde intra-vasculaire*.

Par endroits, la structure du tissu pulmonaire est devenue méconnaissable : les alvéoles sont complètement collabés, et dans ce tissu de structure homogénéisée, on trouve d'une part des capillaires bourrés d'hématies et de cellules nucléées (éléments myéloïdes à cytoplasme clair, érythroblastes) et d'autre part une abondante infiltration interstitielle par des histiocytes à cytoplasme abondant, éosinophile, qui renferment souvent des grains d'hémossidérine et donnent parfois naissance à des macrophages pluri-nucléés ; en de rares points, on trouve

également de petits *îlots myéloïdes érythroblastiques interstitiels*, dont la signification, cette fois, n'est pas discutable.

Les limites du nodule dont nous venons de décrire les altérations sont assez nettes ; autour de lui, le tissu pulmonaire est de structure sensiblement normale, mais présente des lésions d'alvéolite avec turgescence et desquamation de l'endothélium alvéolaire, présence d'histiocytes libres ou attenant encore à la paroi ; enfin, par places, présence d'érythroblastes.

En somme, le poumon est le siège d'une hyperplasie globale des éléments réticulo-endothéliaux et, dans des zones assez limitées, d'une prolifération myéloïde de type érythroblastique, surtout intra-vasculaire (avec cette réserve que certaines images sont discutables) et plus rarement interstitielle, cette prolifération et la congestion qui l'accompagne étant assez intenses pour bouleverser, par endroits, la structure alvéolaire du parenchyme.

La moelle osseuse est très hématopoïétique ; la décalcification artificielle de la coupe rend très difficile l'identification des éléments cellulaires ; les polynucléaires semblent relativement rares. On ne voit partout que des éléments mononucléés qu'il est difficile d'interpréter. On voit, en outre, quelques mégacaryocytes épars, en nombre normal.

Le rein est sensiblement normal ; les grains d'hémossidérine sont abondants dans les cellules épithéliales et dans le tissu interstitiel. On trouve des éléments myéloïdes et des érythroblastes dans les capillaires et dans les glomérules, mais sans qu'il existe des foyers prolifératifs.

La surrénale est normale.

L'ovaire est celui d'une femme jeune, avec de nombreux follicules primordiaux.

Un fragment de *peau* prélevé au niveau des papules éruptives et examiné par le P^r FAVRE, n'a montré que des lésions purement congestives.

En résumé, les lésions prédominantes sont les suivantes :

1° *Un état de congestion et de dilatation vasculaire* existant dans tous les organes, les vaisseaux sanguins étant partout distendus et gorgés d'hématies ;

2° *Un processus d'hyperplasie myéloïde* d'intensité discrète dans le foie et le poumon, modérée dans la rate et nettement prédominante dans la moelle osseuse, où l'on n'aperçoit plus de moelle jaune adipeuse ; dans ce processus myéloïde, l'érythroplastose est manifestement la lésion prépondérante, mais elle est accompagnée d'une myélocytose probable et d'une mégacaryocytose d'intensité moyenne. Elle se manifeste également dans certaines formations lymphoïdes (corpuscules de Malpighi de la rate) ;

3° Il se surajoute à cette congestion et à cette myélose un processus de *tuméfaction réticulo-endothéliale* dans le poumon, le foie et — à un moindre degré — la rate, avec hémosidrose très intense, surtout dans ce dernier organe.

*
**

Dans cette observation, où il s'agit sans conteste d'une forme typique d'érythrémie aiguë, il faut noter, comme dans celle de Barcaglia (cf. plus loin, Obs. IV), l'existence d'antécédents tuberculeux chargés et, comme dans celle de Vecchio, la longueur de la phase prodromique (plusieurs mois) et l'insidiosité du début.

La symptomatologie clinique est calquée sur celle des descriptions classiques.

L'anémie est très importante et le nombre des globules rouges tombe, à la période terminale, jusqu'à l'un des chiffres les plus bas rencontrés jusqu'à présent (660.000).

Les érythroblastes du sang circulant ne sont pas, au début, en très grand nombre ; ils augmentent cependant peu à peu, pour atteindre à la fin le chiffre de 7.408 par mm³.

Il faut noter un fait curieux : la mégaloblastose assez importante que traduit le premier myélogramme est restée masquée et semble n'avoir été que transitoire, au lieu d'apparaître comme un phénomène terminal.

Par contre, le nombre des globules blancs offre un intérêt considérable ; si leur nombre total reste constamment voisin de la normale, celui des polynucléaires est nettement diminué dès les premiers examens et cette granulopénie relative s'accroît jusqu'à la fin. Les polynucléaires sont remplacés, dans la formule leucocytaire, par quelques formes jeunes de la série granuleuse, et surtout par des monocytes, dont la proportion atteint 51 % des leucocytes (nombre absolu : 5.875 par mm³) et 38 % (4.400 par mm³). Cette *monocytose considérable*, assez rarement signalée (toutefois, dans l'observation de Brugi, elle atteignait le chiffre de 17.000 par mm³) doit vraisemblablement être considérée comme l'équivalent d'une réticulo-endothéliose et exprimer la prolifération réticulo-endothéliale constatée à l'examen anatomique ; il est à remarquer que les myélogrammes permettent de conclure que ces monocytes n'ont pas leur origine dans la moelle osseuse érythroblastique.

L'examen anatomique fournit les documents les plus intéressants de cette observation : il montre l'existence d'une prolifération étendue des éléments du système réticulo-endothélial, et surtout de *proliférations myéloïdes érythroblastiques hétérotopes*, non seulement dans

le foie et la pulpe rouge de la rate, comme dans tous les cas classiques, mais aussi *dans le poumon et dans les éléments lymphoïdes de la rate*. A notre connaissance, c'est la troisième observation, après celles de Bocchini et de Frugoni, où une systématisation aussi étendue du processus a pu être mise en évidence.

Enfin, nous insisterons sur une constatation que nous avons signalée plus haut : l'existence d'anomalies cellulaires parmi les *érythroblastes basophiles de la moelle*. Les images observées ne correspondent pas à des par-érythroblastes, au sens où Di Guglielmo et Baserga entendent ce terme, mais à des *figures de dégénérescence nucléaire* ; elles sont très rares dans le premier myélogramme, plus fréquentes dans le deuxième ; sur les étalements, elles apparaissent le plus souvent *groupées* : le noyau présente d'abord une ou plusieurs petites lacunes punctiformes, plus petites qu'un nucléole, qui s'agrandissent peu à peu ; leurs limites sont peu nettes. il semble que la substance nucléaire « s'effrite » en menus fragments. Ces lacunes se rejoignent pour n'en former qu'une seule qui finit par s'étendre à la totalité du noyau : celui-ci est alors simplement remplacé, au milieu du corps cytoplasmique encore homogène et basophile, par une grande vacuole claire, teintée en bleu verdâtre très pâle par le May-Grünwald-Giemsa. Nous avons rassemblé sur la même planche les diverses étapes de cette dégénérescence.

Nous n'envisagerons que plus loin le problème pathogénique de l'érythrémie aiguë ; mais disons dès maintenant que si l'on admettait que le phénomène primitif fût une atteinte du globule rouge ou de l'érythroblaste

au cours de sa maturation (l'anémie en étant la conséquence directe et la prolifération érythroblastique étant à l'origine une réaction réparatrice), la lésion que nous venons de décrire pourrait représenter l'altération même que détermine l'agent pathogène (sans préjuger de la nature de celui-ci).

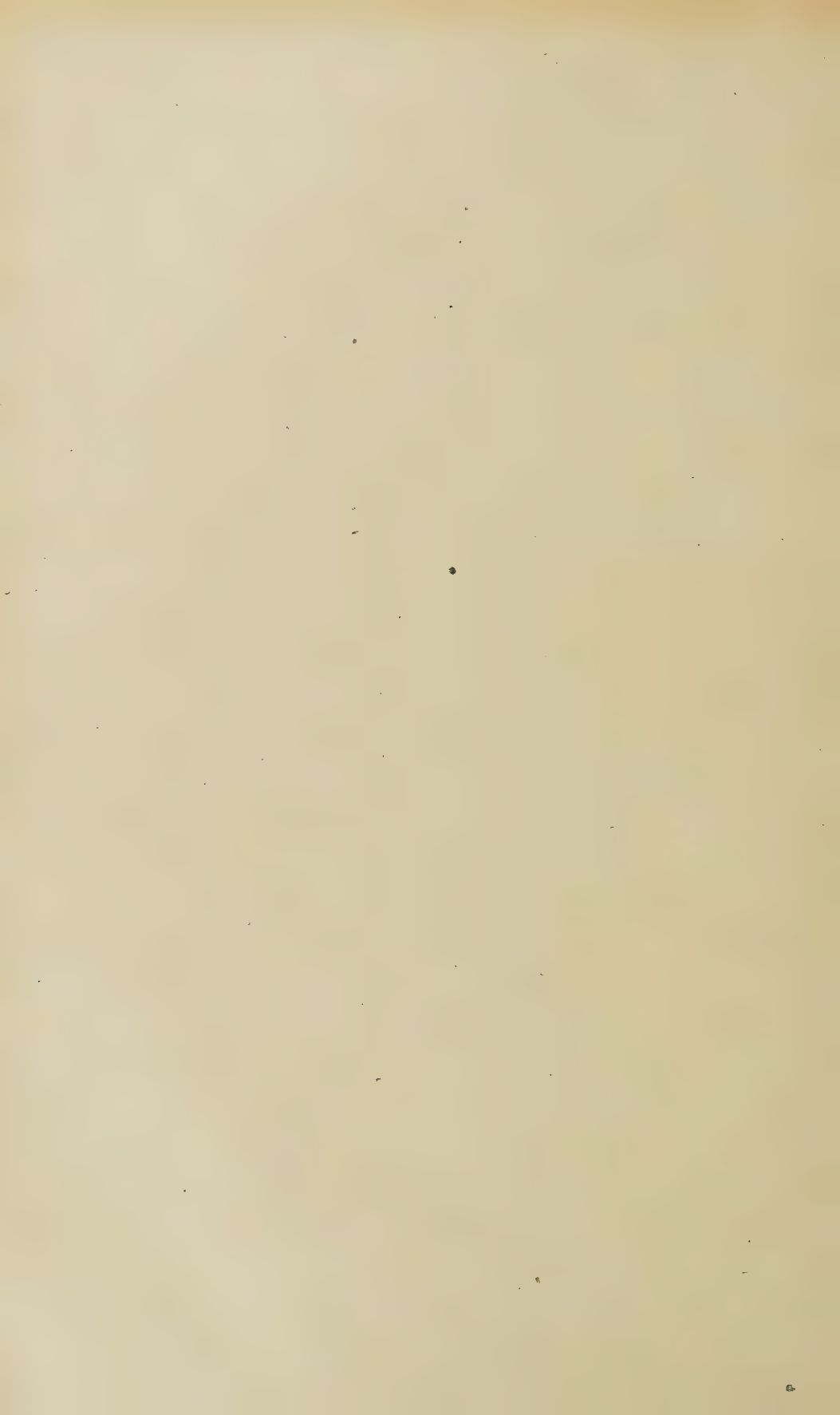
Mais nous verrons qu'il est plus logique d'admettre que le phénomène essentiel est une altération des cellules matricielles elles-mêmes. Dans cette hypothèse, notre observation montre simplement que les érythroblastes produits par la moelle érythémique peuvent ne pas être éliminés seulement par le jeu des processus hémato-destructeurs normaux ; on peut penser qu'ils sont constitutionnellement altérés dans leur structure, et que certains d'entre eux portent une tare léthale en elle-même, de sorte qu'ils peuvent se détruire spontanément avant même d'avoir quitté le tissu myéloïde où ils ont pris naissance.

Deuxième Partie .

ETUDE NOSOLOGIQUE

APERÇU D'ENSEMBLE
SUR LA MALADIE DE DI GUGLIELMO

HYPOTHÈSES
SUR SA NATURE ET SES CAUSES



Il nous paraît inutile de répéter sous une autre forme ou de paraphraser ce qui a été exprimé avant nous de façon parfaitement explicite ; nous ne pouvons donc mieux faire, pour résumer l'exposé que nous avons fait de la maladie de Di Guglielmo, que de citer *in extenso* la description qu'en donne cet auteur lui-même

« L'érythrémie aiguë est une entité anatomo-clinique bien définie, qui possède incontestablement la valeur d'une véritable hémopathie primitive, distincte de tout autre processus morbide.

« La démonstration de l'existence réelle de cette maladie est fournie par de nombreux documents anatomiques, histologiques, hématologiques et cliniques. Les altérations anatomiques caractéristiques de l'érythrémie aiguë sont constantes, typiques, systématiques, irréversibles, primitives.

« Dans tous les cas contrôlés par l'autopsie, qui présentèrent le tableau clinique de l'érythrémie aiguë, des altérations identiques des mêmes organes furent constamment rencontrées. Cette constance des lésions anatomiques est confirmée par les résultats des biopsies (médullaire, splénique, hépatique) effectuées dans les cas cliniquement typiques où il ne fut pas possible d'avoir le contrôle anatomo-pathologique.

« Le type des altérations anatomiques caractéristiques de l'érythrémie aiguë est toujours le même et constitué par une prolifération des éléments cellulaires de la série rouge (hyperplasie), avec arrêt de maturation aux premiers stades de l'évolution cellulaire (anaplasie).

« Le caractère de ces altérations anatomiques est toujours systématique, en ce sens qu'elles atteignent le système érythropoïétique tant au siège physiologique de l'érythropoïèse (prolifération normotope) que dans d'autres organes : foie, rate, parfois aussi ganglions lymphatiques (prolifération hétérotope).

« Les altérations anatomiques de l'érythrémie aiguë sont fatalement et rapidement progressives, ne subissent aucun arrêt, soit spontané, soit consécutif à une intervention thérapeutique, et, de ce fait, doivent être considérées comme irréversibles. L'absence de facteurs étiologiques démontrables, le manque de tout autre processus morbide, l'irréversibilité des lésions, leur gravité (arrêt de l'érythropoïèse au premier stade de la maturation), l'inefficacité de la prolifération érythroblastique qui n'arrive pas à arrêter le processus anémique, sont toutes données de fait qui démontrent le caractère primitif des altérations anatomiques caractéristiques de l'érythrémie aiguë ; ces altérations ne peuvent en aucune façon être considérées comme de nature réactionnelle et secondaire.

« *Le fondement anatomique constant de l'érythrémie aiguë est donc constitué par des lésions primitives et irréversibles, hyperplasiques et anaplasiques du système érythropoïétique, lésions qui confèrent à la nouvelle ma-*

ladie une individualité anatomique nette et qui en représentent le facteur pathologique essentiel.

« Dans le mécanisme pathogénique de l'érythémie aiguë intervient très probablement un autre facteur : *la prolifération quasi constante des éléments réticulo-endothéliaux*, qui se montrent doués d'une grande activité, non seulement phagocytaire, mais érythropoïétique.

« L'aspect hématologique de l'érythémie aiguë est, lui aussi, toujours typique dans ses éléments fondamentaux, qui, d'un cas à l'autre, ne varient qu'en intensité. Toujours en effet, on trouve dans le sang périphérique des érythroblastes plus ou moins nombreux profondément immatures (pro-érythroblastes, érythroblastes basophiles) et fortement atypiques (para-érythroblastes).

« On peut donc parler d'*hiatus érythémique* (forte prédominance des formes érythroblastiques primitives, absence ou rareté des formes intermédiaires de maturation, surtout à la période terminale de la maladie) et de *para-érythroblastose* (atypies nucléaires et protoplasmiques des érythroblastes), hiatus érythémique et para-érythroblastose qui confèrent un aspect caractéristique et typique au tableau hématologique de l'érythémie aiguë, tout comme l'hiatus leucémique et la para-myéloblastose caractérisent, selon Naegeli, le tableau hématologique de la leucémie aiguë, et le différencient de celui des états leucémoïdes. *L'érythroblastose avec hiatus érythémique et para-érythroblastose constitue donc l'élément essentiel* du tableau hématologique de l'érythémie aiguë. Mais il ne faut pas négliger un autre élément presque constant, représenté par la présence de cellules réti-

culo-endothéliales, en nombre variable dans les différents cas et les diverses phases de la maladie.

« Les autres caractères du tableau hématologique de l'érythrémie aiguë sont constants, avec des oscillations quantitatives de faible importance facilement explicables.

« Ainsi, *l'anémie est constante* et généralement normochrome, pouvant être néanmoins parfois hypochrome ou faiblement hyperchrome : les plaquettes sont diminuées (thrombopénie) ; les leucocytes montrent le même comportement (leucopénie), rares étant les cas montrant une leucocytose modeste déterminée par une légère note leucémique.

« On doit, par conséquent, reconnaître à l'érythrémie aiguë non seulement une individualité anatomique nette, mais une individualité hématologique bien définie, tant dans ses éléments essentiels (altérations des éléments de la série rouge) que dans ses éléments secondaires (comportement des leucocytes).

« Ces derniers n'ont naturellement qu'une importance très secondaire, car, même si le comportement des leucocytes était absolument inconstant (ce qui ne répond pas à la réalité), l'individualité hématologique conférée à l'érythrémie aiguë par les altérations typiques des éléments de la série rouge n'en serait pas perdue.

« Pour reconnaître l'individualité hématologique de la leucémie, on n'a jamais exigé un comportement constant des globules rouges, qui peuvent être diminués, normaux et parfois même légèrement augmentés, mûrs ou immatures, dans des proportions variables, tout comme le font les leucocytes dans l'érythrémie, sous l'influence des mêmes facteurs.

« Outre l'individualité anatomique et hématologique, l'érythémie aiguë possède aussi une individualité clinique assez bien définie, car dans les cas typiques auxquels nous nous rapportons de façon exclusive elle se manifeste avec des symptômes constants et caractéristiques : état anémique grave d'emblée, fièvre dont les oscillations rappellent celles de la leucémie aiguë, splénomégalie, hépatomégalie, manifestations hémorragiques.

« Considérée sous son triple aspect anatomique, hématologique et clinique, l'érythémie aiguë acquiert la figure précise d'une véritable entité morbide avec des caractères constants et bien définis. »

Pour serrer de plus près le problème de la nature de la maladie de Di Guglielmo, nous la comparerons maintenant avec d'autres affections qui présentent avec elle d'étroites analogies : les *érythroblastoses de la période péri-natale* et la *leucémie aiguë*.

RAPPORTS ENTRE LA MALADIE de DI GUGLIELMO ET LES ÉRYTHROBLASTOSES DE LA PÉRIODE PÉRI-NATALE

Il n'est pas inutile de rappeler succinctement la place qu'occupe ce groupe nosologique dans le cadre général des érythroblastoses ; nous ne rappellerons pas les nombreux travaux dont il a été l'objet, soit à l'étranger, soit en France. Nos maîtres, MM. Péhu et Noël ont contribué pour une très grande part à la faire connaître et à pré-

ciser l'interprétation que l'on doit en donner du point de vue de la pathologie générale.

Le terme d'*érythroblastose* exprime en général simplement la présence anormale d'*érythroblastes* dans le sang circulant, de même que, par exemple, celui de *leucocytose* exprime la présence d'un nombre anormalement élevé de *leucocytes*.

L'*érythroblastose*, ainsi entendue comme un symptôme, peut être soit secondaire, soit primaire.

Secondaire, elle accompagne un certain nombre d'affections bien définies : a) infections générales diverses dont certaines peuvent parfois réaliser le syndrome de von Jaksch-Hayem-Luzet (anémie pseudo-leucémique infantile) ou le syndrome de Weil et Clerc (splénomégalie avec anémie et myélémie de l'adulte) ; b) affections altérant le tissu osseux (tumeurs squelettiques diverses) ; c) affections digestives ou de cause alimentaire (colites, rachitisme, maladie cœliaque) ; d) affections sanguines (maladie de Lederer, maladie hémolytique, anémies de type pernicieux, etc...).

Primaire, l'*érythroblastose* caractérise des affections où elle est le symptôme essentiel ; c'est le cas des maladies érythroblastiques de la période péri-natale, de la maladie de Cooley, enfin de l'érythrémie aiguë.

Au point de vue nosologique, on peut dire que dans le premier groupe (érythroblastoses secondaires), l'anomalie sanguine que constitue l'érythroblastose « représente une réaction régénérative de la moelle osseuse... Le trouble sanguin est secondaire : on ne peut pas attribuer à ces maladies le nom d'érythroblastoses. Elles doi-

vent conserver leur appellation d'origine, c'est-à-dire le nom de la maladie qui s'accompagne de la perturbation sanguine, mais cette dernière restant à l'état de manifestation seconde. Ce sont les *anémies érythroblastiques* ».

Dans le deuxième groupe (érythroblastoses primaires), « la présence de globules rouges nucléés paraît constituer le substratum de la maladie et même son essence » ; c'est le groupe des maladies érythroblastiques proprement dites. A ce groupe appartiennent : l'anémie de Cooley et une affection assez particulière qui s'en rapproche, l'ostéosclérose généralisée ou maladie marmoreenne d'Albers-Schönberg ; la maladie érythroblastique de l'adulte ; enfin, les *érythroblastoses de la période péri-natale*, selon la dénomination de Lehndorff. Celles-ci constituent donc une véritable entité, une maladie autonome, qui affecte trois types cliniques différents : anasarque fœto-placentaire (type Schridde-Rautmann), ictère grave familial du nouveau-né (type Pfannenstiel) et anémie primaire du nouveau-né (type Ecklin). Quelle que soit l'expression clinique réalisée, le trouble essentiel est la prolifération érythroblastique excessive et plus ou moins désordonnée, avec ou sans reviviscence de l'érythropoïèse embryonnaire spléno-hépatique ou pré-hépatique (mégaloblastose) ; presque toujours la présence de nombreuses cellules rouges nucléées (10.000 à 100.000 par mm³) dans le sang circulant témoigne de l'altération fonctionnelle des centres hématopoïétiques ; mais dans quelques cas, pourtant indubitables et anatomiquement vérifiés, les cellules immatures produites en excessive abondance ne passent pas dans la circulation.

Quoi qu'il en soit, deux caractères essentiels doivent être mis en relief :

1° La prolifération érythroblastique est, à un degré plus ou moins accentué, inefficace ; c'est-à-dire que les érythroblastes n'arrivent pas tous à complète maturité. En même temps, la moelle, qui ne constitue plus un système fermé, laisse passer dans la circulation les éléments incomplètement évolués. L'érythroblastose exprime donc une altération du cycle cyto-évolutif normal du globule rouge ;

2° Il s'agit non pas, comme dans les syndromes érythroblastiques secondaires, d'un processus réactionnel, réparateur, mais d'un processus dysgénétique primitif, de nature vraisemblablement constitutionnelle ; en effet, ces affections sont congénitales et familiales, et elles peuvent affecter des types cliniques différents chez des individus différents d'une même famille, ce qui justifie leur réunion dans un même groupe nosologique autonome et sous une même dénomination d'ensemble.

La maladie de Di Guglielmo diffère des érythroblastoses de la période péri-natale par son domaine chronologique différent, par son évolution aiguë certes, mais étalée sur des semaines et des mois au lieu d'aboutir en quelques jours à la mort, enfin par certaines particularités de son tableau hématologique (fréquence d'une réticulo-endothéliose importante) : mais elle s'en rapproche par son fondement anatomique : même altération primitive, hyperplasique et anaplasique, du système érythropoïétique. Le facteur pathologique essentiel est donc le même dans les deux cas, et bien que la cause qui le détermine soit différente, ce fait constitue cependant une

parenté étroite entre la maladie érythroblastique du nouveau-né et la maladie de Di Guglielmo, qui prend place, à côté d'elle, dans le groupe des érythroblastoses primaires.

RAPPORTS ENTRE LA MALADIE de DI GUGLIELMO ET LA LEUCÉMIE AIGUE

Les analogies entre l'érythrémie aiguë et la leucémie aiguë sont très grandes. Dès les premiers cas publiés, Di Guglielmo les mettait en valeur pour caractériser et individualiser la nouvelle maladie qu'il avait décrite. Nous résumerons brièvement son argumentation.

Dans les deux cas, il s'agit d'une maladie aiguë évoluant rapidement dès le début, caractérisée cliniquement par une fièvre irrégulière souvent élevée, un état anémique grave, une hypertrophie de la rate et du foie, un syndrome hémorragique inconstant ; la terminaison est toujours mortelle.

Au point de vue hématologique, « l'analogie essentielle est constituée, écrit Di Guglielmo, par la présence dans le sang périphérique de cellules plus ou moins nombreuses, profondément immatures et atypiques, appartenant respectivement à la série rouge dans l'érythrémie aiguë (pro-érythroblastes, érythroblastes basophiles) et à la série blanche dans la leucémie aiguë (myéloblastes) ; les cellules indifférenciées (hémocytoblastes) sont présentes aussi bien dans une maladie que dans l'autre. »

On a souvent objecté à ce rapprochement que, comme conséquence de l'hyperplasie, on devrait observer dans l'érythémie aiguë une augmentation du nombre des globules rouges homologue de l'augmentation du nombre des leucocytes dans la leucémie. En réalité, nous avons déjà signalé que cette différence n'est qu'apparente et qu'il ne faut comparer que des chiffres logiquement comparables ; dans les numérations globulaires on fait généralement figurer, d'une part le nombre total des leucocytes, adultes et immatures, et d'autre part, dans la série rouge, le nombre des seuls éléments adultes. Par des exemples concrets, Di Guglielmo montre qu'en comparant respectivement entre eux les éléments adultes d'une part, et les éléments jeunes de l'autre, on peut formuler les conclusions suivantes :

« a) Il existe la plus parfaite analogie de comportement entre les valeurs numériques des érythrocytes immatures du sang de l'érythémie aiguë et celle des leucocytes immatures du sang de la leucémie aiguë ;

« b) Le nombre des érythrocytes mûrs du sang de l'érythémie aiguë est toujours diminué, alors que le nombre des leucocytes mûrs du sang de la leucémie aiguë est souvent diminué, parfois cependant normal ou modérément augmenté. »

Au point de vue anatomique et pathogénique, il s'agit dans les deux maladies d'une hyperplasie primitive et systématique avec arrêt de maturation, affectant soit les cellules de la série rouge (érythémie aiguë), soit celles de la série blanche (leucémie aiguë).

Rappelons ce que nous écrivions plus haut : « les données fournies par l'anatomie pathologique permettent de

conclure que dans l'érythémie aiguë, la prolifération érythroblastique est un processus systématisé, qui peut se manifester là où existe normalement le tissu myéloïde (moelle osseuse), partout où il peut s'en développer pathologiquement par métaplasie (tissu lymphoïde, système réticulo-endothélial au niveau des séreuses, des parenchymes, etc...), et en particulier là où ont existé pendant la vie intra-utérine des phénomènes d'érythropoïèse (foie, rate) ; mais, dans la majorité des cas, il reste limité assez strictement à la moelle osseuse, au foie et à la rate. » Cette limitation du processus pathologique, qui certainement distingue l'érythémie de la leucémie aiguë, est une différence « qui ne permet pas, écrit encore Di Guglielmo, de refuser au processus érythémique son caractère d'hyperplasie systématique et d'anaplasie », et qui simplement « permet d'expliquer les leucocytoses importantes de certains cas de leucémie aiguë. » Notre observation III apporte une nouvelle preuve de la possibilité, pour le processus érythémique, d'être largement systématisé, étendu en dehors du système hématopoïétique proprement dit. Si de tels documents sont encore rares, c'est peut-être que l'examen anatomique n'a souvent pas pu être pratiqué ou n'a pu l'être qu'incomplètement. Mais on peut, dès maintenant, admettre qu'une large systématisation est bien un caractère sinon constant, du moins fréquent du processus érythémique. Quant à la différence que représente la prolifération très marquée des cellules réticulo-endothéliales dans la plupart des cas d'érythémie aiguë, elle ne permet pas non plus d'infirmier l'analogie essentielle des deux affections.

Pour résumer ces quelques considérations basées sur les données de fait de l'anatomie pathologique, et sous réserve de la confirmation qu'exige encore cette hypothèse par des observations ultérieures, notre conclusion sera la suivante : *On peut penser que le substratum histo-pathologique de l'érythémie aiguë est une prolifération plus ou moins généralisée des éléments du système réticulo-endothélial ; suivant les points où elle se produit, celle-ci ne donne naissance qu'à des éléments indifférenciés de type histiocyttaire ou endothélial, ou bien — et c'est le cas surtout dans les organes normalement hématopoïétiques — elle aboutit à la formation d'éléments plus différenciés et prend le caractère d'une prolifération myéloïde orientée presque exclusivement dans le sens érythroblastique ; l'érythémie aiguë s'apparenterait donc très étroitement à la leucémie aiguë, dont le substratum anatomique serait le même, à cette seule différence près, que dans cette dernière la prolifération myéloïde serait orientée presque exclusivement dans le sens myéloblastique.*

*
**

La maladie de Di Guglielmo apparaît donc bien, en définitive, comme une entité morbide autonome, qui prend place, à côté des maladies érythroblastiques de la période péri-natale, dans le cadre des érythroblastoses primaires, et qui s'apparente de près à la leucémie aiguë.

Il est possible de tirer partie de ces analogies pour se faire une idée de la cause de la maladie. Avant de discuter ce point, nous essaierons de pousser encore plus avant, et de préciser davantage la place de la maladie

de Di Guglielmo dans la classification nosographique, en cherchant si les deux affections auxquelles elle s'apparente ne rentrent pas elles-mêmes dans un cadre commun plus vaste. Nous pourrions ainsi justifier la terminologie que nous avons adoptée et qui est encore sujette à discussion.



Nous ne pouvons pas, dans le cadre très limité de cette étude, envisager dans son ensemble la question, malheureusement trop embrouillée, de la terminologie hématologique.

Une question préalable se pose : faut-il conserver le terme d'*érythrémie aiguë* ? Comme le font remarquer P. Chevallier et Mme de Rodellec il peut prêter à confusion, du moins en France où l'on attribue l'appellation d'érythrémie à la maladie de Vaquez ; ils estiment cette raison suffisante pour rejeter le terme ; mais, se rangeant à la conception italienne des myéloses, ils suppriment la dénomination de *myélose érythémique* (Di Guglielmo) pour la remplacer par une dénomination nouvelle, celle d'*erythromyélose aiguë*. Leur raisonnement est logique, mais on peut envisager la question d'une façon différente, et se demander si l'erreur ne consiste pas plutôt à conserver pour la polyglobulie de Vaquez l'appellation d'érythrémie, alors que l'analogie entre cette affection et les leucémies chroniques est plus apparente que réelle. Aucune dénomination n'est parfaite, il faut le reconnaître ; mais certaines d'entre elles, ne serait-ce qu'en raison de leur ancienneté, méritent d'être conservées, au moins en nomenclature courante,

quittes à être « doublées », le cas échéant, par des dénominations plus explicites au point de vue nosologique. Ainsi, il n'est question pour personne de faire disparaître les termes d'*anémie* ou de *leucémie* ; si l'on conserve ce dernier, il faut bien, par raison de simple cohérence, adopter le terme homologue d'*érythrémie* pour les affections qui constituent, dans la série rouge, le « pendant » des leucémies. Il nous semble donc parfaitement légitime d'appeler *érythrémie aiguë* la maladie de Di Guglielmo. Dans ce cas, rien ne s'oppose à ce que l'on garde à la maladie de Vaquez sa dénomination suffisante de polyglobulie essentielle, quitte à exprimer plus explicitement sa nature en l'appelant d'autre part, comme le proposent Di Guglielmo et Ferrata, myélose totale hyperplasique simple.

En effet, il faut essayer de se placer aussi sur le terrain de la pathogénie ; c'est à l'école hématologique italienne que revient le mérite des efforts entrepris depuis des années pour montrer que l'on ne peut mettre de l'ordre dans cette branche de la pathologie qu'à condition de baser la classification non pas sur les modifications du sang circulant (symptômes), mais sur les altérations anatomiques ou fonctionnelles des centres hématopoïétiques. En l'absence de données étiologiques suffisantes, cet effort pour remonter sinon à la cause, du moins à la physiologie pathologique, constitue un progrès considérable et fournit une base solide pour des études ultérieures. Les résultats en ont été sensibles et c'est en grande partie grâce à la cohérence ainsi obtenue que d'autres progrès ont pu être réalisés. L'histoire de l'érythrémie aiguë en représente un des exemples les

plus manifestes : nous avons déjà dit que lorsqu'elle a été décrite, elle est venue tout naturellement occuper la place qui restait vide dans la classification élaborée auparavant ; sans aucun doute, c'est l'existence de cette classification logiquement ordonnée qui a permis d'individualiser la maladie, sans tâtonnements, au milieu des syndromes mal définis où elle se perdait encore.

ESSAI DE SYSTÉMATISATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE LES MYÉLOSES ÉRYTHRÉMIQUES

Nous avons exposé plus haut les analogies très grandes qui existent entre l'érythrémie aiguë et les érythroblastoses de la période péri-natale ; nous n'avons pas voulu alourdir inutilement notre exposé en nous étendant de façon aussi détaillée sur la maladie de Cooley ; nous avons simplement mentionné cette dernière et nous avons dit que les trois affections constituent un groupe homogène, celui des érythroblastoses primaires. Si l'on se place sur le plan de la pathologie générale, il faut rattacher au même groupe certaines formes purement érythroblastiques d'hémopathies expérimentales étudiées chez l'animal. Toutes ces affections, humaines ou animales, aiguës ou chroniques, possèdent un caractère commun, constant et nécessaire, dans lequel réside le lien qui les unit : le système érythropoïétique est « frappé dans son complexe anatomo-fonctionnel », de telle sorte qu'il subit une hyperplasie diffuse, normo-

tope et hétérotope, et qu'il devient incapable d'effectuer normalement sa fonction d'érythrogénèse.

Il s'agit de savoir si ce caractère est non seulement constant, mais aussi primitif, si, par conséquent, il représente le facteur essentiel de ces affections, s'il mérite enfin de déterminer leur appellation commune. Di Guglielmo discute cette question dans son rapport au Congrès de 1936. « Le point le plus important et le plus délicat de la discussion pathogénique, écrit-il, est précisément d'établir si ces lésions du système érythropoïétique sont primitives ou secondaires, de déterminer — en d'autres termes — les rapports qui existent entre l'hyperplasie érythroblastique et l'anémie. En établissant le concept d'érythémie, j'ai mis implicitement au premier plan les lésions du système érythropoïétique, en considérant l'anémie comme un phénomène de nature secondaire ».

1° *Les lésions du système érythropoïétique ne peuvent pas être secondaires à l'anémie et avoir la valeur d'un phénomène réparateur. En effet :*

-- Le processus prolifératif et anaplasique peut avoir une très longue durée ;

— Il est très étendu, ne se cantonne pas seulement aux zones normalement hématopoïétiques de la moelle osseuse, mais peut l'intéresser dans presque toutes ses parties et la déborde souvent pour se manifester dans la rate, dans le foie et dans divers organes ou tissus ;

— Il est extrêmement intense et en même temps inefficace, de sorte que le grand nombre d'éléments jeunes jetés dans la circulation pendant des périodes souvent très longues, n'influence en rien l'évolution fatalement progressive de l'anémie ;

— Enfin argument capital, le processus prolifératif peut exister en l'absence d'anémie ; il en est ainsi dans certains cas d'ictère grave du nouveau-né ou d'anasarque fœto-placentaire.

2° *Les lésions du système érythropoïétique ne peuvent pas être secondaires à un processus d'hyperhémolyse ; en effet :*

— La splénectomie, loin de guérir la maladie ou de l'influencer favorablement, comme dans l'ictère hémolytique, ne fait qu'accentuer la prolifération érythroblastique ;

— Le processus hyperplasique peut exister en l'absence de phénomènes d'hyperhémolyse.

3° *Les lésions du système érythropoïétique sont donc primitives. En effet :*

— Des altérations leucémiques et des altérations érythrémiqnes peuvent coexister chez l'adulte ou l'enfant (érythroleucémie soit chronique, soit subaiguë (cf. plus loin, obs. VI) aussi bien que chez le nouveau-né (érythroleucoblastose fœtale de Von Gierke) ;

— Les deux formes, purement érythroblastique et érythroleucoblastique de la maladie du nouveau-né peuvent survenir chez deux frères (Von Gierke) ;

— On peut observer le passage de la forme érythroblastique à la forme érythroleucoblastique ;

— Enfin, chez l'animal, les recherches les plus récentes ont montré qu'un même virus peut déterminer des formes leucémiques, des formes érythrémiqnes et des formes mixtes érythro-leucémiques.

La divergence entre Di Guglielmo et les auteurs américains, en particulier Cooley, est une divergence d'expression plutôt que de conception. Pour le premier, la maladie est due à une exagération du processus destructeur des globules rouges, due au fait que ceux-ci possèdent une structure défectueuse, imparfaite ; pour le second, le phénomène essentiel est une anomalie du processus de maturation, conséquence elle-même d'une altération primitive des cellules matricielles, c'est-à-dire du « parenchyme érythropoïétique », réalisant ce que l'on pourrait appeler une *maladie constitutionnelle de l'érythroblaste*. Ces deux interprétations ne sont pas contradictoires.

Du reste, de l'avis même de Di Guglielmo, il peut s'établir un cercle vicieux, la destruction globulaire excessive déterminant à son tour une stimulation du tissu érythropoïétique.

« Tous les arguments exposés portent à conclure, écrit-il, que les lésions du système érythropoïétique, doivent passer en première ligne et que par conséquent l'on peut parler d'une maladie primitive du tissu myéloïde dans sa fraction érythropoïétique, c'est-à-dire d'une myélose érythémique analogue à la myélose leucémique ».

* *

Ouvrons ici une courte parenthèse pour nous expliquer sur le terme de « myélose ». Le mot a été forgé, comme ceux de névrose, de néphrose, d'ostéose, etc..., pour désigner des maladies primitives du tissu myéloïde où le processus morbide n'est ni une inflammation

(comme l'indiquerait le suffixe -ite), ni un processus tumoral (comme l'indiquerait le suffixe -ome), mais sans préjuger davantage de la nature de ce processus ; celui-ci peut être de nature dégénérative, hyperplasique, aplasique, ou ne consister qu'en une viciation fonctionnelle. Ce qui n'a pas toujours été compris (et c'est ce qui explique la répugnance que beaucoup d'auteurs semblent avoir à l'adopter), c'est que le terme de myélose ne désigne pas une altération du tissu *médullaire*, c'est-à-dire de la moelle osseuse proprement dite, mais une altération du tissu *myéloïde*, où qu'il se trouve dans l'organisme ; de là, la distinction, parmi les processus hyperplasiques, de myéloses normotopes et hétérotopes ; de là aussi, le fait qu'on peut, sans contradiction, parler de myéloses hyperplasiques — hétérotopes — avec hypoplasie ou aplasie médullaire.

*
**

Di Guglielmo justifie donc l'appellation qu'il a attribuée aux maladies dont nous avons parlé jusqu'à présent sous le nom d'érythroblastoses primaires ; écartant toutes les autres dénominations (splénomégalies hémolytiques avec érythrémie, érythroblastoses, maladies érythroblastiques, anémies érythroblastiques) il s'arrête à celui de *myéloses érythrémiqes* qui offre, dit-il, les avantages suivants :

« — elle tient compte des altérations centrales (tissu myéloïde) plus que de celles du sang périphérique ;

« — elle exprime le caractère primitif des lésions anatomiques constantes ;

« — elle est conforme à la terminologie classique ;

« — elle se rapporte à un critérium unique autour duquel se groupent toutes les maladies systématisées hyperplasiques du tissu myéloïde (myéloses), distinctes seulement par le système particulier intéressé dans chacune d'elles (érythrémiques, leucémiques et érythro-leucémiques) ».

Les myéloses érythrémiques trouvent donc leur place dans la classification des myéloses que Di Guglielmo avait proposée dès 1917 et qu'il complète en 1936 de la façon suivante :

I. — *Myéloses érythrémiques :*

Myélose érythrémique suraiguë du nouveau-né ou érythroblastose fœtale (Rautmann).

Myélose érythrémique aiguë (Di Guglielmo).

Myélose érythrémique chronique (Cooley).

II. — *Myéloses érythroleucémiques :*

Myélose érythroleucémique du nouveau-né ou érythroleucoblastose fœtale (Gierke).

Myélose érythroleucémique infantile (von Jaksch-Luzet).

Myélose érythroleucémique chronique de l'adulte (Di Guglielmo).

III. — *Myéloses leucémiques :*

Myélose leucémique suraiguë, congénitale ou fœtale.

Myélose leucémique aiguë.

Myélose leucémique chronique.

HYPOTHÈSES SUR LES CAUSES DE LA MALADIE

Après avoir ainsi rappelé brièvement comment l'interprétation physiopathologique des lésions anatomiques permet d'intégrer l'érythrémie aiguë dans le cadre nosologique des myélomes érythremiques et dans celui, plus vaste, des myélomes hyperplasiques, nous essaierons de tirer parti de ces considérations pour nous faire une idée aussi approximative que possible des causes de la maladie.

Revenons encore une fois en arrière, au risque d'abuser des redites.

De l'argumentation de Di Guglielmo, il résulte que le phénomène apparemment primitif est l'altération du système érythropoïétique ; en schématisant quelque peu et en frôlant le domaine de l'hypothèse, on peut représenter les choses de la façon suivante : par suite de cette altération du système hématopoïétique, un grand nombre de globules rouges imparfaits, inaptes à leur fonction normale de vecteurs d'oxygène, sont produits par le tissu myéloïde et, en partie du moins, libérés dans le sang circulant ; ils y jouent le rôle d'hôtes étrangers et inutiles ; ils sont éliminés grâce à la prolifération des éléments du système réticulo-endothélial, qui entraîne l'augmentation de la destruction globulaire. L'anémie et l'hyperhémolyse sont donc la conséquence de l'altération primitive du système érythropoïétique ; cette hyperhémolyse peut du reste jouer le rôle de facteur stimulant vis-à-vis du tissu myéloïde, et déterminer à son tour une augmentation de l'hyperplasie érythro-

blastique ; un cercle vicieux est alors constitué, qui explique peut-être le caractère fatalement progressif de la maladie.

Mais l'hyperplasie réticulo-endothéliale n'a pas seulement la signification d'un processus réactionnel à tendance phagocytaire ; il semble bien qu'elle puisse représenter dans une certaine mesure la mise en jeu par l'organisme de moyens normalement propres à la physiologie fœtale, d'effectuer l'érythropoïèse ; des documents histologiques en apportent la preuve certaine, en montrant que dans la moelle osseuse, des érythroblastes prennent naissance directement aux dépens d'éléments hémohistioblastiques ; mais dans cet effort « désespéré », l'organisme met en jeu des moyens de plus en plus primitifs et revient finalement à une hémato-poïèse de type embryonnaire ; les éléments hémohistioblastiques donnent naissance à des mégaloblastes, incapables, du reste, d'arriver à maturité.

Enfin, il semble que l'hyperplasie réticulo-endothéliale puisse avoir une autre signification, qu'elle soit primitive et parallèle à l'hyperplasie érythroblastique ; elle se produit alors dans les organes et les tissus les plus divers, souvent sans orientation vers l'érythropoïèse. C'est ce que nous avons voulu exprimer en écrivant plus haut : « l'érythrémie aiguë est une prolifération plus ou moins généralisée des éléments du système réticulo-endothélial ; suivant les points où elle se produit, celle-ci ne donne naissance qu'à des éléments indifférenciés de type histiocytaire ou endothélial, ou bien elle aboutit à la formation d'éléments plus différenciés et prend le caractère d'une prolifération myéloïde orientée pres-

que exclusivement dans le sens érythroblastique ». Une preuve de la vraisemblance de cette conception est apportée par l'étude des hémopathies expérimentales transmissibles des poules, où l'on voit un même virus déterminer soit des processus purement érythrémiqnes, soit des proliférations réticulo-endothéliales pures, soit des processus mixtes où, à l'érythémie, se surajoute une prolifération réticulo-histiocytaire. Il est à remarquer, du reste, que celle-ci n'accompagne guère, au contraire, les processus leucémiques, de même qu'on ne l'observe pas au même degré dans la leucémie aiguë humaine : (peut-être cette particularité explique-t-elle l'importance plus souvent considérable de la splénomégalie dans l'érythémie aiguë).

Nous voici donc arrivé aussi loin que possible dans le domaine sûr de l'observation anatomo-clinique : *une cause que nous ignorons encore détermine une prolifération réticulo-endothéliale qui prend de façon prédominante le caractère de prolifération érythroblastique ; celle-ci est normotope et hétérotope ; ce n'est pas seulement une hyperplasie, mais aussi une altération du cycle cyto-évolutif du globule rouge par atteinte de la cellule matricielle, avec retour en arrière, « vers le haut » de l'érythrogénèse : anaplasie. Il s'agit de déterminer cette cause.*

Données fournies par la pathologie humaine.

Parmi les myéloses érythrémiqnes connues jusqu'à présent, l'érythémie aiguë de Di Guglielmo est seule de son espèce, en ce sens qu'elle manque totalement de facteurs étiologiques observables.

Les myéloses suraiguës du nouveau-né sont indiscutablement de nature dysgénétique ; elles sont en effet familiales et toujours congénitales ; l'altération primitive que constitue la myélose est réalisée dès la vie intra-utérine ; c'est une anomalie de développement, une tare constitutionnelle incompatible avec la vie, sauf dans les cas assez rares où l'érythropoïèse normale finit par s'établir. Evidemment, la cause qui détermine cette anomalie du développement est aussi mystérieuse que pour d'autres lésions du même ordre (malformations squelettiques ou viscérales).

Quant à la maladie de Cooley, également familiale, elle présente le caractère très particulier de sa distribution, non pas tellement topographique que raciale ; elle atteint exclusivement des individus originaires de certains pays méditerranéens (Grèce, Syrie et surtout Italie), même s'ils n'y résident pas ; c'est ainsi que les premiers cas ont été décrits par Cooley aux Etats-Unis. On pourrait penser que dans cette maladie, qui atteint non pas le nouveau-né, mais l'enfant, le facteur racial ne jouerait qu'un rôle prédisposant ; mais on ne trouve jamais d'autre cause déterminante ; d'autre part il est impossible de ne pas être frappé par l'analogie de son comportement (évolution, lésions squelettiques associées) avec celui de la maladie hémolytique dont la nature congénitale est hors de doute (Debré et Lamy). Comme elle, la maladie de Cooley est probablement une affection congénitale susceptible de rester longtemps à l'état latent avant de se manifester.

Rien, dans l'étiologie de l'érythrémie aiguë, ne permet de penser qu'elle soit dûe, en quelque mesure que

ce soit, à l'intervention de semblables facteurs constitutionnels.

Mais la parenté de l'érythrémie aiguë est peut-être encore plus étroite avec la leucémie aiguë, comme nous l'avons montré plus haut. « On ne peut se défendre, dit Mme de Rodellec, de l'impression qu'il s'agit de deux systématisations différentes d'une même maladie, de la localisation différente d'un agent pathogène identique ou très proche ». Mais ce n'est que reculer le problème ; nous n'entrerons pas dans le détail des hypothèses qui ont été émises sur la cause de la leucémie aiguë ; l'opinion la plus généralement admise est qu'il s'agit vraisemblablement d'une maladie infectieuse dont le virus, inconnu serait essentiellement « hémotrope ». L'expérimentation apporte des arguments en faveur de cette façon de voir ; mais jamais aucun germe pathogène n'a pu être mis en évidence, directement ou indirectement, dans la leucémie humaine.

Données fournies par la pathologie expérimentale.

Parmi les hémopathies expérimentales, la leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules (Ellermann, Battaglia et Leinati, Storti et De Filippi) est celle qui présente le plus d'analogie avec les myéloses humaines. Elle est incontestablement due à un virus dont l'action pathogène se manifeste, de façon capricieuse et imprévisible, par des expressions anatomiques et hématologiques très diverses : tumeurs malignes, leucémies, érythrémies et formes mixtes ; l'inoculation d'une forme donnée peut déterminer au premier passage l'apparition d'une forme différente.

D'autre part, l'injection de goudron (J. Bernard) ou d'autres produits toxiques (Oberling et Guérin, E. et R. Storti) dans la moelle osseuse elle-même peut déterminer chez le lapin à la fois des tumeurs et des réactions érythroleucémiques, quelquefois des lésions de type érythrémique pur.

Nous n'insisterons pas sur tous les travaux expérimentaux par lesquels on s'est efforcé d'élucider le problème. Quoi qu'il en soit, l'hypothèse de l'intervention d'un virus semble plus vraisemblable que celle d'une intoxication, car il est difficile d'admettre que celle-ci n'ait jamais pû être mise en évidence, et d'autre part l'évolution de la maladie, son mode de début plaident plutôt en faveur d'une maladie infectieuse.

Mais quel que soit l'agent pathogène (poison ou toxine microbienne), on peut se demander pourquoi il se localiserait dans certains cas avec prédilection sur la série rouge, dans d'autres cas, sur la série blanche, ou déterminerait enfin une hyperplasie globale du système réticulo-endothélial. Il semble que l'expérimentation n'ait pas encore été poussée vers la solution de ce problème particulier, qui pourrait cependant avoir une grande importance théorique et pratique.

On peut aussi se demander si les deux altérations cyto-évolutives (hyperplasie et arrêt de maturation) ne répondent pas à des causes un peu différentes. Il est probable que ces deux altérations peuvent être dissociées : dans les leucémies myéloïdes chroniques, soit au début de leur évolution, soit lorsqu'elles sont traitées par la radiothérapie, on voit souvent pendant longtemps le nombre des leucocytes rester considérable, tandis que leur ma-

turation se fait presque normalement (leucémie dite « à polynucléaires » de P. E. Weil) ; c'est même peut-être l'existence de cette dissociation qui caractérise les formes à évolution lente ou les périodes de rémission. On sait que, par exemple, des moyens thérapeutiques différents peuvent agir séparément sur les deux altérations : la radiothérapie (à doses convenables) inhiberait la prolifération cellulaire, tandis que l'hépatothérapie favoriserait la maturation du globule rouge. Enfin, peut-être des facteurs de carence peuvent-ils prédisposer les cellules à une incapacité de venir à maturité, ou même la déterminer directement. Certains travaux récents, surtout étrangers, apportent des arguments solides en faveur du rôle joué par la Vitamine C dans la maturation des éléments figurés du sang, en particulier de ceux de la série rouge (1).

Des voies diverses s'offrent donc aux recherches qu'il faut encore poursuivre pour élucider le problème de la cause de l'érythémie aiguë. Pour le moment, elle est encore inconnue.

(1) Nous avons entrepris naguère l'étude de ce problème à propos d'un travail effectué sous la direction de notre maître, M. le Professeur DROUET, sur une série d'observations d'hémo-pathies bénignes ou larvées, d'origine toxique. Seuls les premiers résultats en ont été publiés, et nos documents ont été détruits ou dispersés lors des événements de ces dernières années. Peut-être les circonstances nous permettront-elles ultérieurement de reprendre cette question. Mais nous sommes dès maintenant persuadé qu'elle est au centre même du problème de certaines altérations fonctionnelles du système hématopoïétique.

Troisième Partie

ESSAI DE CLASSEMENT DE QUELQUES SYNDROMES ERYTHROBLASTIQUES AIGUS OU SUBAIGUS

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié la forme typique de la myélose érythémique aiguë et c'est sur elle que nous avons basé notre description, pour en donner de façon précise les caractères principaux. Il était nécessaire de se tenir à la forme typique, pure, de la maladie pour envisager clairement les problèmes physiopathologiques qui se posent à son sujet et pour déterminer la place qu'elle doit prendre dans une classification nosologique.

Mais il existe bien d'autres syndromes hématologiques où l'érythroblastose est un caractère important ou dominant ; nous les groupons sous la dénomination volontai-

rement vague de *syndromes érythroblastiques* ; certains d'entre eux ont été décrits sous le nom de myélose érythrémique aiguë. Parmi ceux qui se présentent avec une évolution aiguë au subaiguë, il en est certes qui peuvent être légitimement considérés comme de simples *formes anatomo-cliniques atypiques de l'érythrémie aiguë* ; mais d'autres constituent des *termes de passage* entre la maladie de Di Guglielmo et d'autres affections sanguines bien définies ; certains sont passagers, expriment un trouble réversible probablement secondaire et doivent être considérés comme de simples *états érythrémoïdes* ; enfin, d'autres sont encore, pour le moment *inclassables*.

Notre intention n'est pas de faire une étude d'ensemble, même succincte, de ce chapitre de pathologie sanguine, et nous avons toujours en vue exclusivement la myélose érythrémique aiguë. Nous nous proposons simplement d'utiliser, pour préciser les limites de celle-ci, quelques observations de syndromes érythroblastiques aigus ou subaigus qui nous ont été communiquées, ou que nous avons recueillies dans la littérature.

Nous pensons, en effet, qu'une discrimination suffisante n'a pas toujours été faite et, comme nous le disions au début de ce travail, la maladie de Di Guglielmo, nouvelle venue, ne doit pas embrouiller un domaine déjà trop sujet à controverse, mais fournir au contraire l'occasion d'y mettre un peu plus de clarté.

*
**

Pour déterminer les critères qui permettent une interprétation précise de chaque observation envisagée, il faut se référer aux caractères fondamentaux qui indivi-

dualisent la myélose érythémique aiguë ; Di Guglielmo (1938) les résume de la façon suivante :

« 1° Etat anémique grave depuis le début de la maladie.

« 2° Fièvre irrégulière, mais plus souvent rémittente.

« 3° Splénomégalie presque toujours notable.

« 4° Hépatomégalie, généralement moins marquée que la splénomégalie.

« 5° Evolution aiguë, dont la durée oscille dans la plupart des cas entre 1 et 2 mois, avec issue toujours fatale.

« 6° Présence dans le sang périphérique d'érythroblastes plus ou moins nombreux, qui sont pour la plupart basophiles (hiatus érythémique) et parfois atypiques (para-érythroblastes).

« 7° Hyperplasie primitive du tissu érythropoïétique, de caractère systématique (moelle osseuse, rate, foie) avec arrêt de maturation aux premières phases de l'évolution cellulaire (anaplasie).

« 8° Prolifération des éléments du système réticulo-endothélial. »

Tels sont les caractères de la forme typique ; mais il est permis de supposer, a priori, que ce tableau peut présenter des variantes qui, pourtant, se rattachent à la même maladie. En réalité, tous ces caractères n'ont pas une valeur égale : les uns, essentiels, sont l'expression directe du processus morbide ; les autres, contingents, en sont la conséquence et ne peuvent servir de critères.

Par exemple, une splénomégalie modérée ne saurait infirmer le diagnostic de myélose érythémique aiguë ; toutefois, si la rate est très hypertrophiée, ce sera un argument positif important. La splénomégalie importante est un caractère non pas essentiel, mais contingent.

De ce que nous avons exposé dans les précédents chapitres, il résulte à notre avis, que l'on doit retenir comme caractères essentiels, constituant des critères fondamentaux de la myélose érythémique aiguë :

1° L'hyperplasie primitive du tissu érythropoïétique, avec arrêt plus ou moins complet de maturation à des stades plus ou moins avancés de l'évolution cellulaire (anaplasie, hiatus érythémique) et avec prolifération des éléments du système réticulo-endothélial ; si celle-ci ne s'exprime pas de façon visible pendant la vie, du moins elle apparaît à l'examen anatomique ;

2° L'évolution fébrile, rapide, fatale.

Grâce à ce fil conducteur, nous envisagerons maintenant la question des formes anatomo-cliniques de l'érythémie aiguë.

CHAPITRE I

FORMES ANATOMO-CLINIQUES ATYPIQUES DE L'ÉRYTHRÉMIE AIGUË

1° MYÉLOSE ERYTHREMIQUE AIGUË A FORME MÉGALOBLASTIQUE

Cette variété se définit à la fois par le type particulier de l'érythroblastose sanguine et par le type qu'affecte l'érythropoïèse dans sa régression embryonnaire. Nous avons déjà eu à plusieurs reprises l'occasion de nous expliquer sur la signification d'une mégaloblastose constatée au cours de l'évolution d'une érythrémie aiguë. Certains auteurs avaient voulu caractériser complètement celle-ci par le type histologique de son érythropoïèse : c'est ainsi que Villa (1929) la considérait comme une « hémocytoblastose » et l'opposait à l'anémie pernicieuse qu'il qualifiait d' « hémohistiose ». — En réalité,

Di Guglielmo (1935), Vecchio (1939) ont montré que cette discrimination ne repose sur aucune base solide ; en effet, l'hyperplasie érythroblastique de l'érythrémie aiguë peut être à la fois hémocytoblastique et hémohistioblastique.

L'hémohistioblaste acquiert pathologiquement la capacité de donner naissance directement à des pro-érythroblastes et à des érythroblastes du type normoblastique ; mais nous avons vu qu'il peut aussi reprendre sa forme embryonnaire de cellule migratrice primitive qui donne, elle, naissance à des cellules de la série mégalo-blastique. Que ce dernier processus, expression maxima de l'anaplasie, acquiert une importance prépondérante, et l'on conçoit que la myélose érythémique puisse affecter le type mégalo-blastique. Mais ce sont là des considérations théoriques et, à regarder les choses de plus près, il faut bien convenir que l'existence réelle de cette forme n'est pas prouvée par des observations démonstratives. Dans l'érythrémie aiguë proprement dite, la mégalo-blastose garde son caractère de phénomène secondaire qui habituellement succède, au point de vue chronologique et pathogénique, à l'hyperplasie anaplasique de type normoblastique ; c'est un ultime effort du tissu myéloïde altéré dans sa fonction d'érythropoïèse ; enfin, nous y avons insisté, elle reste inefficace.

La confusion peut être difficile à éviter avec des formes aiguës fébriles d'anémie pernicieuse, où cependant la mégalo-blastose est au contraire primitive (métaplasie mégalo-blastique), efficace et réversible, accessible à la thérapeutique. Les critères différentiels ne peuvent guère être fournis que par des examens hématologiques et

anatomiques très précis et complets ; or ceux-ci sont trop insuffisants, dans les observations que nous avons en vue, pour que la discrimination puisse être faite de façon incontestable. Ces trois observations, classiques, sont celles de Di Guglielmo (1923), d'Omodei-Zorini, de Brugi. Nous sommes de l'avis de Baserga qui conclut que « les trois seules observations publiées jusqu'à présent sont incomplètes ou peu démonstratives, sujettes à critiques, mais qu'elles laissent toutefois entrevoir comme vraisemblable le fait que ce syndrome, théoriquement possible, existe en effet, en pathologie humaine ». Du reste, comme le fait remarquer le même auteur, la récente observation de Penati (1937) d'une érythroleucémie où l'érythroblastose était de type mégalo-blastique, fait apparaître cette éventualité comme encore plus vraisemblable.

2° MYÉLOSE ÉRYTHRÉMIQUE AIGÜE ANÉRYTHROBLASTIQUE

Jusqu'à plus ample informé, cette forme n'a pas d'existence réelle ; elle serait individualisée essentiellement par deux observations de Fontana (1928-1929) et serait, dans la série rouge, l'homologue des leucémies aiguës aleucémiques ou crypto-leucémies ; elle se définirait par l'absence complète d'éléments immatures dans le sang, malgré des altérations de type érythémique du tissu myéloïde. Les deux observations de Fontana sont discutables et certains auteurs les rangent plus vo-

lontiers dans le cadre de l'anémie pernicieuse ; c'est l'avis de Storti pour la première, qu'il a longuement argumentée. Elle se présentait comme une anémie grave (1.000.000) hyperchrome, ayant abouti à la mort en 5 mois. Le diagnostic résultait de l'examen anatomique post-mortem, qui montrait une moelle costale en prolifération érythroblastique et surtout mégaloblastique, avec prédominance des éléments jeunes. Il n'y avait ni grosse rate, ni gros foie, et l'évolution s'était faite sans fièvre. Quant à la seconde observation, encore moins démonstrative, elle a été étudiée personnellement par Villa et publiée par lui comme une anémie pernicieuse authentique. Dans aucune de ces deux observations, il n'y a eu d'examen biopsique qui puisse prouver la nature primitive de cette prolifération érythroblastique purement médullaire.

Pour le moment, il nous semble donc difficile d'admettre l'existence d'une forme absolument masquée, sans érythroblastose sanguine, de la maladie de Di Guglielmo.

Il n'en est pas de même pour les formes dites « érythropéniques », selon la terminologie italienne ; il s'agit de cas typiques par ailleurs, où le nombre des formes immatures en circulation est relativement faible ; elles sont représentées notamment par l'observation princeps de Di Guglielmo. Nous avons déjà dit que le nombre des éléments normaux du sang périphérique n'a aucune valeur pour le diagnostic, puisqu'il est banal de constater que le sang ne reflète que de façon très infidèle les altérations des centres hématopoïétiques. Il n'y a donc pas de raison de faire de ces cas une forme à part de la ma-

ladie de Di Guglielmo, puisqu'ils s'y rattachent par tous ses caractères fondamentaux.

3° MYÉLOSE ÉRYTHRÉMIQUE AIGÜE AVEC APLASIE MÉDULLAIRE

Il faut être très circonspect dans l'individualisation de cette forme ; cette fois, il ne s'agit plus d'une variété hématologique, définie par les caractères atypiques du sang, mais d'une variété anatomique dont la description repose sur la constatation d'une moelle osseuse peu ou pas active.

Il faut faire une première réserve sur laquelle nous avons déjà insisté : la moelle osseuse, surtout pathologique, n'est jamais homogène ; lorsqu'elle présente une hyperplasie intense, de type érythroblastique ou autre, celle-ci peut souvent ne pas se manifester partout ; dans un même territoire (moelle sternale par exemple), il peut se faire qu'elle n'existe qu'au niveau d'îlots prolifératifs séparés par un tissu médullaire sensiblement normal. Par conséquent, un examen biopsique unique, qui peut porter sur une de ces zones de tissu normal, ne suffit pas pour nier l'existence d'une hyperplasie ; en pareil cas, seul l'examen anatomique post-mortem doit compter.

La deuxième réserve que nous croyons devoir faire concerne le terme d' « hypoplasie myéloïde » employé par certains auteurs. Nous avons insisté plus haut sur l'opportunité qu'il y aurait à laisser aux termes leur sens précis : c'est « hypoplasie médullaire » qui signifie

hypoplasie de la moelle osseuse, et l'on peut sans contradiction, parler de myélose hyperplasique (affection du tissu myéloïde, sans préjuger son siège) avec hypoplasie ou aplasie médullaire ; par contre, on ne saurait concevoir qu'une myélose hyperplasique s'accompagne d'hypoplasie myéloïde ; enfin qualifier une myélose d'hypoplastique parce que la moelle osseuse n'est pas en prolifération active, c'est risquer de créer la confusion, puisqu'on peut voir en même temps une intense prolifération myéloïde dans la rate et dans d'autres organes.

Voyons maintenant les observations.

Esposito (1926) rapporte l'histoire d'un homme de 51 ans qui présente une anémie fébrile, hypochrome, progressive, intense (moins de 1.000.000), avec présence dans le sang de quelques érythroblastes. La ponction du tibia montre une moelle peu active, mais où les érythroblastes dominent. La ponction de la rate montre l'existence d'une érythropoïèse intense.

On ne peut pas exclure de façon certaine cette observation du cadre de la myélose érythémique aiguë, car la seule ponction tibiale ne permet pas d'affirmer l'hypoplasie médullaire ; d'ailleurs, cette hypoplasie ne suffirait peut-être pas à infirmer le caractère érythémique. Storti oppose de vives critiques à l'interprétation d'Esposito ; il n'accorde aucune valeur à la constatation, par simple ponction, d'une érythropoïèse splénique, car dans toutes les anémies graves, la rate peut renfermer de petits foyers érythropoïétiques.

Il est certain qu'en l'absence de tout examen anatomique post-mortem, il est difficile de retenir cette obser-

vation comme appartenant de façon indubitable à la myélose érythrémique aiguë.

Le malade de Fontana et Pettinari (1933) présente une splénomégalie isolée, avec un sang normal, sauf une diminution de l'hémoglobine (60 % ; val. glob. 0,61). Cette rate, extirpée chirurgicalement, renferme de très nombreux îlots d'active prolifération myéloïde érythroblastique, avec des mégalo-blastes et des mégacaryocytes. Les ponctions du sternum et du tibia montrent une moelle osseuse normale.

Il n'y a rien là, semble-t-il qui rappelle la myélose érythrémique aiguë : pas de fièvre, pas d'anémie ; il s'agit simplement d'une splénomégalie érythroblastique qui doit ressembler à celles qu'a décrites P. E. Weil (crypto-érythroblastoses) ou aux myéloses aleucémiques mégacaryocytaires de Favre, Croizat et Guichard. On ne comprend pas très bien pourquoi, dans les ouvrages consacrés à la question, ce cas figure comme forme atypique de la maladie de Di Guglielmo.

L'observation de Storti (1936) est plus intéressante et mérite qu'on s'y arrête. Elle concerne un homme de 58 ans, qui présente une anémie grave évoluant en 5 mois vers la mort, avec des rémissions. Le nombre des globules rouges tombe jusqu'à 920.000 ; les cellules nucléées sont constamment au nombre d'environ 2.000, parmi lesquelles une assez forte proportion d'éléments rouges : érythroblastes, pro-érythroblastes, mégalo-blastes et quelques hémocytoblastes. L'examen anatomique montre que la rate et le foie sont le siège d'une métaplasie purement érythroblastique avec prolifération active. Au contraire, la moelle osseuse est jaune brunâtre et constituée par un tissu conjonctif fibreux renfermant de petits foyers hématopoïétiques épars.

Storti, Baserga considèrent que cette observation donne la preuve de l'existence d'une myélose érythémique aiguë avec aplasie de la moelle osseuse. Cela paraît certes vraisemblable, mais c'est une interprétation sujette à critique. On ne peut manquer d'être frappé par la description anatomique de la moelle osseuse, qui évoque certaines fibroses de nature primitive. On sait que des processus chroniques, tels que l'ostéosclérose généralisée avec condensation osseuse (maladie marmoréenne) peuvent comporter une érythropoïèse splénique et hépatique vicariante, qui dépasse son but et entraîne une érythroblastose souvent assez accentuée ; mais il ne s'agit jamais, comme ici, d'une affection aiguë évoluant rapidement et d'apparence primitive, avec érythropoïèse nettement atypique et anaplasie très marquée. L'hypothèse d'un processus érythémique secondaire ne peut pas être écartée de façon absolue ; toutefois, elle paraît peu vraisemblable.

Quant à l'observation de P. Chevallier et Mme Z. Ely (obs. XXX de Mme de Rodellec), elle nous paraît discutable. Du moins, elle n'est pas assez complète pour pouvoir être interprétée de façon certaine : cet homme de 46 ans a présenté un syndrome hémorragique de type hémogénique et une anémie progressive, laquelle au bout de 9 mois d'évolution, n'a pas encore abouti à la mort ; le diagnostic d'érythémie repose uniquement sur la constatation d'une splénomégalie discrète et d'une érythroblastose assez importante (de l'ordre de 3.000 hématies nucléées par mm³). L'unique ponction sternale qui a été pratiquée, et qui montrait une moelle assez pauvre en éléments (ceux-ci étant toutefois en proportions

normales) ne permet pas d'affirmer l'existence d'une « aplasie médullaire ». Du reste, cette observation d'une érythroblastose qui n'a jamais pris le caractère aigu, dont l'évolution n'a pas été suivie jusqu'à la terminaison et dont la nature n'est prouvée par aucun examen anatomique, ne saurait guère, a priori, être intégrée dans le cadre de la maladie de Di Guglielmo. Pour le moment, il ne nous semble pas possible de la classer sous une étiquette connue.

Que reste-t-il, en somme, de la forme dite « avec aplasie médullaire » de la myélose érythrémique aiguë ? La seule observation de Storti ; même, dans cette observation, il n'est pas possible de discerner si l'érythémie et l'aplasie médullaire sont deux phénomènes corrélatifs ou simplement simultanés. Pour l'instant, nous concluons donc prudemment que la preuve de l'existence d'une telle forme de la maladie de Di Guglielmo n'a pas encore été fournie.

4° MYÉLOSE ÉRYTHRÉMIQUE SUBAIGUË

L'existence de cette forme, admise implicitement par Di Guglielmo, ne semble pas avoir jusqu'à présent retenu l'attention ; il est cependant intéressant de l'individualiser, car il ne s'agit pas d'une simple distinction didactique basée arbitrairement sur la durée plus ou moins longue de l'évolution. Il s'agit, au contraire, de grouper certains cas qui, tout en ayant des caractères

fondamentaux assez nets pour être indiscutablement rangés dans le cadre de l'érythrémie aiguë, présentent à la fois une évolution moins rapide que d'habitude et un comportement sanguin un peu spécial. Ces particularités semblent s'accompagner d'une modalité réactionnelle différente vis-à-vis de la thérapeutique.

Paradiso (1930) publie l'observation d'un nourrisson qu'il a vu deux fois, à 7 mois d'intervalle, et qu'il n'a pas pu suivre ultérieurement ; il présentait une anémie grave avec hépato et splénomégalie ; malheureusement, on ne sait s'il était fébrile. Le dernier examen pratiqué donnait les résultats suivants : G. R. 1.200.000. Hém. 28 %. Val. glob. 1,13. G. B. 17.100. Globules rouges nucléés 262.400, répartis comme suit : pro-érythroblastes 6,4 ; érythroblastes basophiles 32,8 ; érythroblastes polychromatophiles 22,8 ; érythroblastes orthochromatiques 38 %. Moelle tibiale en forte hyperplasie érythroblastique.

Cette observation est peut-être discutable, puisqu'il y manque des indications sur certaines données : la température, la terminaison et l'examen anatomique. Toutefois, nous ne pensons pas qu'une telle inondation érythroblastique du sang périphérique puisse accompagner une autre affection qu'une érythrémie.

Le cas de Frugoni (1936) n'est pas encore publié de façon complète ; du moins, s'il l'est actuellement, nous n'avons pu prendre connaissance de la publication annoncée d'Antoniazzi, où cet auteur devait l'étudier en détails.

Rappelons qu'il s'agit d'un garçon de 13 ans dont la maladie évolue pendant 8 mois environ, entrecoupée au début par deux courts épisodes d'angine nécrotique, et constamment fébrile

pendant les deux derniers mois. Le syndrome clinique consiste en une anémie progressive avec hépato et splénomégalie modérées, - fièvre, complications pulmonaires. Examen de sang : anémie hyperchrome (1.100.000 G. R. ; val. glob. 1,27) avec leucopénie (2.000 G. B.) et présence d'éléments immatures de la série rouge (680 par mm³), de l'hémocytoblaste à l'érythroblaste orthochromatique. — Examen anatomique : hypertrophie de la rate, du foie et des ganglions lymphatiques ; métaplasie érythroblastique avec forte hyperplasie réticulo-endothéliale dans la rate, le foie, les ganglions, les poumons, les surrénales et l'épiploon ; donc, hyperplasie érythroblastique à très large systématisation.

Le cas de Pouché (1936) concerne un nourrisson de 6 mois qui n'a pu être suivi que pendant 3 mois, mais dont la maladie a évolué sur le mode subaigu ; en effet, elle a été découverte fortuitement à l'occasion d'un épisode pulmonaire et, au bout de 3 mois, l'état du malade s'est aggravé, certes, mais pas au point qu'on puisse s'attendre à une terminaison fatale imminente. Il s'agit d'une anémie grave avec splénomégalie considérable. L'auteur ne fait pas mention de la température. Au premier examen de sang, on trouve : G. R. 2.300.000 ; val. glob. 0,85 ; G. B. 12.850 ; érythroblastes 21.150, répartis comme suit : basophiles 25, polychromatophiles 105, orthochromatiques 31 pour 100 globules blancs. Moelle tibiale en prolifération érythroblastique avec prédominance des formes les plus évoluées. A deux reprises, une opothérapie hépatique active, associée à des transfusions, entraîne une amélioration notable qui porte à la fois sur l'état général et sur le tableau sanguin : augmentation du nombre des globules rouges adultes, diminution très importante des érythroblastes.

Nous avons rappelé brièvement trois observations classiques qui sont résumées dans les monographies consacrées à l'érythrémie aiguë ; elles nous paraissent devoir être rattachées à une véritable forme subaiguë de

la maladie. Nous y ajouterons une observation italienne récente (Barcaglia) et une autre qui nous a été communiquée par MM. Paliard et Vachon.

OBSERVATION IV

A. BARCAGLIA, 1939.

Enfant C... M..., âgée de 8 ans $\frac{1}{2}$.

Père mort à 25 ans de tuberculose pulmonaire. Rien d'autre à signaler dans les antécédents héréditaires et collatéraux ; en particulier, aucune tare sanguine familiale.

Née prématurément à 7 mois $\frac{1}{2}$, l'enfant a été en contact jusqu'à 6 mois avec son père tuberculeux. Développement normal.

En juillet 1937, épisode d'allure infectieuse, à début aigu, avec fièvre élevée, bronchite diffuse, épistaxis abondantes et répétées. Après 10 jours de fièvre entre 39° et 40°, guérison sous l'effet d'un traitement par de nombreuses injections de médicaments « dits anti-infectieux » (sic.).

La malade est vue pour la première fois alors qu'elle est convalescente de cet épisode, sur lequel on n'a pas d'autres détails ; elle est pâle, tousse un peu ; il y a quelques râles aux bases pulmonaires, de petites adénopathies discrètes ; le foie est normal, la rate légèrement augmentée de volume. On prescrit un traitement général et on envoie l'enfant à la montagne. Son état s'améliore rapidement, bien qu'elle reste pâle.

Au bout de quelques semaines, à la suite d'un abcès de la fesse incisé et guéri, s'installe un état sub-fébrile persistant.

La malade est revue en octobre, extrêmement pâle, subictérique, mais peu amaigrie. Tachycardie à 120-130, bruit de galop, souffle systolique au foyer pulmonaire. Le foie, qui déborde le rebord costal de trois travers de doigts, est lisse, un peu dur ; la rate, dure, déborde de deux travers de doigts.

Examen de sang : Hémoglobine 50 %. Globules rouges 2.200.000. Valeur globulaire 1,13. Anisocytose et polychromatophilie ; poikilocytose légère. Cellules nucléées : 13.200, dont 8.450 globules blancs.

Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles 61 ; lymphocytes 34,5 ; grands mononucléaires 3 ; formes de passage 1,5. Pour 100 éléments blancs, on trouve 56 éléments de la série rouge, soit : pro-érythroblastes 1,5 ; érythroblastes basophiles 3 ; érythroblastes polychromatophiles 11 ; érythroblastes orthochromatiques 12,5 ; érythroblastes à noyaux pycnotiques 22 ; mégalo-blastes 6. Résistance globulaire : H. min. 0,50-0,52 ; H. max. 0,36-0,38. Epreuve de la fragilité vasculaire : négative. Epreuve de saignement : 4 minutes. Temps de coagulation : 14 minutes. Rétraction normale. Réactions de Hijmans van den Bergh : directe = négative, indirecte = positive (bilirubine 0,8 mgr.). Cuti-réaction positive. Pas de B. K. dans les crachats. Pas de parasites dans les selles.

A ce moment, l'état général est profondément atteint ; fièvre entre 38° et 39°, asthénie intense et anorexie complète avec nausées et quelques vomissements. Dépression psychique ; tachycardie et dyspnée d'effort.

Sous l'influence de l'opothérapie hépatique (extraits injectables, foie frais) et gastrique, de transfusions répétées (7 transfusions de 30 cc. à 200 cc., en 1 mois), on observe une amélioration très importante, le relèvement de l'état général avec disparition de la fièvre ; mais les signes hématologiques se modifient peu ; le 17 novembre, 2.270.000 globules rouges, valeur globulaire 1,18 ; diminution importante des cellules nucléées (5.200) portant non seulement sur les éléments rouges (dont la proportion a peu varié), mais aussi sur les éléments blancs (3.700) et en particulier les granulocytes (25 % des cellules nucléées, au lieu de 39 % au premier examen). Pous-sée réticulocytaire (7 à 9 %).

Cette rémission, avec disparition de la fièvre, dure une quinzaine de jours. Puis, peu à peu, vers la mi-décembre, la fièvre

s'installe de nouveau à la suite d'une petite angine rouge. Entre temps est apparue une gingivite peu douloureuse, sans hémorragies ni ulcérations ; apparition d'adénopathies périphériques discrètes. Le foie et la rate augmentent de volume et atteignent le niveau de l'ombilic.

Dès lors, l'évolution est rapide : fièvre à 40°, de type continu, subictère, œdèmes ; prostration et anorexie intenses. C'est le cortège habituel des signes terminaux des hémopathies aiguës : vomissements, défaillance cardiaque, auxquels s'ajoutent des épistaxis. Pendant la dernière semaine est apparu un syndrome de condensation pulmonaire de la région hilare droite. Exitus le 9 janvier 1938, après une évolution totale de 5 mois. Pendant cette dernière phase de l'évolution, les signes hématologiques se sont accentués progressivement : les globules rouges tombent de 2.850.000 (5 décembre) à 1.500.000 (3 janvier). En même temps que les globules blancs diminuent (de 8.150 à 4.100), les cellules immatures de la série rouge augmentent considérablement (de 6.150 à 20.600), avec apparition de nombreux éléments jeunes (pro-érythroblastes et érythroblastes basophiles : respectivement 10 % et 17 % des éléments nucléés). Dans les dernier jours est apparue une légère réaction myélocytaire.

Aucune vérification anatomique.

Il faut mettre en lumière un certain nombre de points intéressants de cette observation.

Tout d'abord, notons la naissance avant terme et la contamination tuberculeuse dans la première enfance, attestée par le résultat positif de la cuti-réaction.

Quant au début de la maladie, il est évidemment discutable. Il est impossible de déterminer si l'épisode fébrile signalé dans l'observation a joué un rôle dans l'apparition du processus érythémique ; il est certain

qu'il existe un lien entre les deux, puisque dès le début la rate était augmentée, mais on ne saurait dire si la maladie s'est déclarée à la suite de cet épisode, si elle en a été la conséquence (peut-être, comme l'auteur lui-même en émet l'hypothèse, a-t-elle été directement causée par l'effet toxique de la médication employée à ce moment) ou si, au contraire, cet épisode n'était que la première manifestation d'une hémopathie jusqu'alors latente. Quoi qu'il en soit, la période prodromique a été particulièrement longue ; du reste, une fois constituée, la maladie a évolué moins rapidement que dans la majorité des cas. L'évolution a probablement été ralentie par la thérapeutique mise en œuvre.

Au point de vue de la symptomatologie, il faut signaler l'existence d'une hyperhémolyse sans diminution nette de la résistance globulaire. D'autre part, l'apparition d'adénopathies peut faire présumer l'existence d'une diffusion du processus érythrémiqne ; mais le manque d'examen anatomique ne permet pas de vérifier cette hypothèse. Enfin, au point de vue hématologique, l'auteur insiste sur le fait qu'il n'a pas observé l'« hiatus erythremicus ».

Un des points les plus intéressants de cette observation est la rémission obtenue par la thérapeutique : opothérapie hépatique et gastrique, transfusions répétées. Cette amélioration temporaire a porté surtout sur l'état général (chute de la fièvre) mais a relativement peu influencé le tableau hématologique. Toutefois, il est certain que cette thérapeutique a stimulé l'effort de maturation du tissu érythropoïétique, puisqu'elle a déterminé une poussée réticulocytaire appréciable et la diminution

relative des érythroblastes basophiles par rapport aux formes plus évoluées. Le fait mérite d'être retenu.

OBSERVATION V

MM. PALIARD et VACHON, 1941 (1)

M. G... n'a présenté jusqu'à l'âge de 35 ans aucun antécédent pathologique. A la fin du mois d'octobre 1938, il se plaint d'asthénie et remarque des taches ecchymotiques spontanées sur le front. Il continue toutefois à travailler jusqu'au 10 novembre, date à laquelle il consulte parce que, se sentant de plus en plus las, il constate que sa température atteint 39°5.

Le 10 novembre, chez ce malade fébrile, on constate une pâleur légère et la présence sur le visage et les jambes, de petites taches purpuriques groupées en amas. La palpation abdominale montre une très importante hypertrophie du foie et de la rate. Le foie, très dur, déborde de six travers de doigts; la rate, dont la consistance est également très dure, dépasse le rebord costal de cinq travers de doigts. Ni l'un, ni l'autre ne sont sensibles à la palpation et le malade n'accuse spontanément qu'une impression de gêne dans l'hypocondre gauche. Il n'y a pas d'ascite; l'abdomen est seulement météorisé.

L'examen de la gorge ne montre pas d'angine et il n'existe aucune adénopathie.

Devant ce tableau qui est celui d'une affection sanguine aiguë, on demande une série d'examens.

Examen de sang (D^r REVOL) : G. R. 2.550.000. G. B. 7.600. Formule leucocytaire : poly. neutro. 49 ; éosino. 2 ; baso. 1 ; lympho. 19 ; mono. 18 ; myélo. 4 ; métamyélo. 7. — Formule érythrocytaire : 20 % d'érythroblastes polychromatophiles ou basophiles. Anisocytose discrète.

Le Myélogramme (D^r REVOL) montre une érythroblastose considérable : hémohistioblastes 1,5 ; hémocytoblastes 4 ; pro-

(1) Observation présentée à la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, le 13 mai 1941.

érythroblastes 9 ; érythroblastes basophiles 20,5 ; érythrobl. polychr. 21,5 ; érythrobl. orthochr. 15 ; glob. rouges nucléés 3. Myéloblastes 1,5, promyélocytes neutro. 7, myélocytes 6, métamyélocytes 4, polynucléaires 2,5, myélocytes éosino. 1. Lymphocytes 1,5 ; monocytes 0,5 ; plasmocytes 0,5. Hémoculture et sérodiagnostic, B. W., sont négatifs. Résistance globulaire normale. Temps de saignement 10 min. Temps de coagulation : 16 min. Signe du lacet : négatif.

Le malade reçoit alors 2 gr. de Dagénan par jour et des injections d'extraits hépatiques. La température tend à baisser et se fixe entre 37°5 et 38°2, mais l'anémie ne cesse de progresser rapidement.

26 novembre (P^r Noël) : 1.650.000 G. R., avec hématies nucléées dans la proportion de 5 p. 100 globules blancs, 3.500 G. B.

7 décembre : 1.550.000 G. R., avec 9 hématies nucléées p. 100 G. B., 3.850 G. B.

On arrête le Dagénan, on continue les injections d'extraits hépatiques et on ajoute des injections d'extraits de plaquettes.

Pendant le mois de décembre, le malade est soumis en outre à des séances de radiothérapie (D^r Japiot), dont l'action est remarquable : le foie et la rate restent perceptibles mais diminuent de moitié, l'asthénie disparaît, l'appétit renaît, le teint se colore ; l'anémie, d'ailleurs, diminue progressivement :

23 décembre : 1.800.000 G. R.

6 janvier : 2.500.000 G. R.

18 janvier : 3.048.000 G. R.

28 janvier. *Myélogramme* (D^r Revol).

Sang : G. R. 3.650.000. G. B. 7.800. Poly. neutro. 54 ; éosino. 17 ; lympho. 20 ; mono. 9.

Moelle : hémocytoblastes 1 ; myéloblastes 1 ; promyélocytes neutro. 2, myélocytes neutro 7,4, métamyélocytes neutro. 9,4, polynucl. neutro. 14,8 ; promyélocytes éosino. 1,4 ; myélocytes éosino. 1 ; métamyél. éosino. 0,6 ; polynucléaires éosino. 2 ; pro-érythroblastes 2,6 ; érythroblastes baso. 9,8 ; érythrobl. polychromat. 21,8 ; érythrobl. orthochromat. 11,4 ; globules rouges

DATES	26 nov. 38	8 déc. 38	23 déc. 38	6 janv.
<i>Globules rouges</i>	1.650.000	1.550.000	1.800.000	2.500.000
Hémoglobine	49 %	41 %	57 %	70 %
Valeur globulaire	1,48	1,3	1,58	1,4
Caractères des hématies adultes	Anisocyt. ++ Poikilocytose Anisochromie Hématies basophiles +	Anisocyt. ++ Hématies basophiles +	Anisocytose + Anisochr. + Hématies basophiles +	Anisocyt. Poikilocytose Hématies basophiles +
<i>Globules blancs</i>	3.600	3.850	4.450	3.880
Polynucléaires neutrophiles...	62	45	52	58
— éosinophiles ..	3,5	17	16	8
— basophiles ...	4,5	—	3	1
Lymphocytes	14,5	2	7	6
Gros mononucléaires	1	12	15	16
<i>Éléments anormaux</i>				
Hémohistioblastes	0,5	2	—	2
Hémocytoblastes	0,5	6	1	1
Myéloblastes	2,5	3	—	5
Myélocytes	6,5	1	4	—
Métamyélocytes	1,5	3	—	—
Lymphoblastes	—	7	—	2
Monoblastes	—	1	—	—
Cellules de Rieder	—	—	—	—
Cellules endothéliales	0,5	1	—	—
Mégacaryoblastes	0,5	—	—	—
Pro-érythroblastes	1,5	—	2	1
Erythroblastes				
— basophiles	0,5	—	—	—
— polychromatophiles..	—	—	—	—
— orthochromatophiles.	—	—	—	—
Mégaloblastes	—	—	—	—
Hématies nucléées	Assez			
p. 100 gl. bl.	nombreuses	9	1	—
<i>Éléments rouges nucléés par mm³.</i>		346	136	39

EXAMENS DE SANG

8 janv. 39	28 fév. 39	14 mars 39	25 mars 39	12 avril 39	30 avril 39	12 mai 39
3.048.000	3.000.000	2.800.000	3.100.000	2.900.000	2.600.000	2.750.000
84 % 1,37	80 % 1,3	75 % 1,3	78 % 1,25	78 % 1,34	80 % 1,53	79 % 1,43
Anisocytose Anisochromie	Anisocyt. ++ Hématies basophiles	Anisocyt. +++ Anisochr. + Hématies basophiles ++	Anisocyt. ++ Anisochr. + Hématies basophiles	Anisocyt. ++ Anisochr. + Hématies basophiles	Anisocytose + Anisochr. + Hématies basophiles ++	Anisocytose Anisochromie Hématies basophiles
6.800	5.800	5.000	4.000	4.850	3.700	5.800
54,5	57	59	51	66	50	71
21	12	12,5	13	10	8	4
1,5	2	—	1	1	1	—
8,4	4	7	6	6	12	2
4	6	5	4	4	2	3
—	3	1	—	1	—	1
—	1	—	6	—	2	1
5	7	5,5	4	2	17	8
3	4	4,5	—	7	5	4
—	2	0,5	—	—	—	1
—	—	3,5	2	—	—	—
1,5	1	1,5	7	—	2	4
—	—	—	1	3	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
1	—	—	—	—	—	1
—	1	—	3	—	—	—
—	—	—	2	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	1	—
—	4	2	7	5	5	9
69	290	100	490	242	222	580

nucléés 8 ; lymphocytes 2,2 ; monocytes 1,6 ; hémohistioblastes 0,6 ; cell. endothélioïdes 0,2 ; plasmocytes 1,2.

Le résultat se maintient 1 mois $\frac{1}{2}$. Vers le 15 février, bien que l'hépatothérapie ait été continuée sans relâche, les globules rouges et blancs diminuent à 2.800.000 et 5.800. La température remonte à 38° ; le foie et la rate redeviennent aussi durs et gros qu'au premier examen ; une poussée purpurique nouvelle apparaît, associée cette fois à des épistaxis et à des hémorragies gingivales.

En mars, on reprend la radiothérapie, qui ne donne qu'une passagère amélioration de l'anémie à 3.100.000 ; mais une baisse importante, à 4.000, des globules blancs fait interrompre les irradiations. L'évolution, dès lors, se précipite ; malgré 4 séances de radiothérapie strictement splénique, en avril, la déglobulisation progresse très vite : 2.600.000 fin avril, 1.800.000 en mai ; des épistaxis graves apparaissent, qui nécessitent des tamponnements, et c'est dans un tableau d'anémie extrême que meurt le malade au début de juin, après une évolution totale de 7 mois. La vérification anatomique n'a pu être pratiquée.

Cette observation est malheureusement un peu incomplète, puisqu'il y manque l'examen anatomique. Son interprétation est par conséquent difficile, toutefois, l'atteinte prédominante de la série rouge, avec une anémie très importante, la splénomégalie, l'évolution constamment fébrile, l'existence d'une prolifération érythroblastique très nette dans la moelle osseuse dès le premier examen, toutes ces raisons nous autorisent, croyons-nous, à placer cette observation dans le cadre de la myélose érythrémique aiguë, ou plus exactement subaiguë. Un certain nombre de points intéressants doivent être

notés : 1°) Le sang, comme il arrive souvent, ne reflète que très imparfaitement l'état de la moelle osseuse, de sorte que le nombre des érythroblastes circulant reste constamment très modeste et ne dépasse pas 580 par mm³, peu de temps avant la mort. 2°) Tout en étant importante, l'anémie n'a pas le caractère régulièrement progressif qu'elle présente le plus souvent dans l'érythrémie aiguë. 3°) Il n'y a jamais eu de hiatus érythrique et parmi les érythroblastes de la moelle osseuse, les formes les plus évolutives (orthochromatiques) restent en proportion notable. Pourtant, à certains moments de l'évolution, des formes très jeunes (pro-érythroblastes, érythroblastes basophiles) apparaissant dans le sang circulant. 4°) Il faut surtout retenir l'action très favorable de la thérapeutique : opothérapie hépatique et radiothérapie associées ; sous l'influence de cette thérapeutique, en même temps que le foie et la rate diminuaient de moitié, on a vu le nombre des cellules rouges adultes augmenter (il a presque doublé), le nombre des cellules rouges immatures en circulation diminuer jusqu'à disparition presque complète, enfin la moelle osseuse reprendre un aspect beaucoup plus voisin de la normale. Il faut noter que cette amélioration a persisté longtemps après la cessation des irradiations, et pendant que l'opothérapie hépatique était poursuivie. Lors de la rechute qui annonçait l'évolution terminale, la réapparition des formes immatures de la série rouge dans le sang a précédé de plusieurs semaines la déglobulisation. Remarquons en passant que ce fait est à rapprocher de l'observation expérimentale de Storti et De Filippi (1936) ; il doit indiquer la nature primitive de l'hy-

perplasie érythroblastique et la nature secondaire de la déglobulisation, qui n'est qu'une conséquence de cette hyperplasie sans maturation suffisante.

*
**

Résumons les caractères communs présentés par les quelques observations que nous venons de grouper :

1° Evolution subaiguë, quoique fébrile ;

2° Absence d'hiatus érythrémiqne dans le sang et dans la moelle osseuse.

3° Efficacité, au moins momentanée, de la thérapeutique (opothérapie hépatique associée à des transfusions ou à la radiothérapie).

Evolution subaiguë, quoique fébrile.

Faut-il rattacher ces cas à la maladie de Di Guglielmo ? Faut-il au contraire les rattacher à des affections chroniques de nature différente ? L'hésitation ne nous semble pas possible : les altérations anatomiques constatées, certainement primitives, sont celles de la myélose érythrémiqne aiguë ; l'allure clinique, malgré l'évolution un peu plus prolongée, est identique et caractérisée par le symptôme majeur que constitue la fièvre ; la terminaison est fatale. C'est certainement à la maladie de Di Guglielmo qu'il faut rattacher ces observations ; elles correspondent, à de petits détails près, à son cadre anatomo-clinique si précis.

L'évolution dépasse 4 mois et peut durer 7 à 8 mois.

Absence d'hiatus érythémique.

C'est probablement ce caractère qui détermine l'évolution moins rapide de ces cas. Dire qu'il existe un hiatus érythémique, c'est dire que toutes (ou presque toutes) les cellules jeunes formées par le tissu érythropoïétique sont incapables d'achever leur maturation, autrement dit qu'à partir du moment où l'hiatus est constitué, il ne se forme plus de globules rouges adultes ; l'organisme vit alors sur les hématies qu'il possédait à ce moment et l'anémie progresse à mesure qu'elles arrivent au terme normal de leur existence et sont détruites. Schématiquement, il n'est donc pas étonnant de voir durer plus longtemps les cas dans lesquels l'hiatus n'existe pas, c'est-à-dire dans lesquels le tissu myéloïde continue à produire des hématies fonctionnellement utilisables.

Efficacité momentanée de la thérapeutique.

Cette efficacité découle certainement aussi du caractère subaigu de la maladie ; on a « le temps d'agir ».

En général, on peut admettre que l'opothérapie hépatique agit surtout en améliorant la maturation des éléments nouvellement formés et leur imprégnation hémoglobinique ; les transfusions agissent d'une façon complexe, mais surtout en stimulant l'érythropoïèse normale ; quant à la radiothérapie, utilisée en irradiations générales, elle a tendance à inhiber les phénomènes de prolifération, surtout atypiques. On conçoit aisément que la marge de sécurité dont on dispose pour manier

ces divers agents thérapeutiques est d'autant plus grande que le tissu érythropoïétique a conservé une aptitude plus étendue à former encore des éléments normaux. Si l'on a été autorisé à essayer la radiothérapie dans un cas comme celui de notre observation V, alors que dans les processus plus aigus, on risque de compromettre la situation en aggravant brutalement l'anémie, c'est parce qu'on a pu réaliser les irradiations à effet inhibiteur « à l'abri de l'opothérapie », qui améliore le fonctionnement de ce qui reste de tissu à potentialité normale.

Mais il ne faut pas oublier que la maladie de Di Guglielmo reste une affection fatalement mortelle ; si l'on peut obtenir des améliorations dans ces formes subaiguës qu'il nous paraît important de connaître, ce ne seront jamais que des rémissions passagères, et tôt ou tard, dans l'état actuel de nos connaissances et de nos ressources, il faut prévoir que la maladie reprendra son cours, car le processus pathologique que constitue la myélose deviendra définitivement insensible à l'action des agents thérapeutiques.

CHAPITRE II

FORMES DE PASSAGE ENTRE LA MYÉLOSE ERYTHRÉMIQUE AIGUË ET D'AUTRES AFFECTIONS SANGUINES

1° MYÉLOSE ERYTHROLEUCÉMIQUE AIGUË

Elle représente le terme de passage entre la leucémie aiguë et l'érythrémie aiguë. Son existence constitue, nous l'avons vu, un argument important en faveur de la conception générale des myéloses, élaborée par Di Guglielmo. Il s'agit non pas d'une affection aux limites bien tranchées, mais d'un type hématologique qui résulte de la participation en proportions variables des deux séries (blanche et rouge) du tissu médullaire au processus d'hyperplasie.

Il est important de connaître ce type hématologique pour ne pas attribuer à la maladie de Di Guglielmo

des syndromes où l'érythroblastose et la prolifération de type érythémique sont très importantes, certes, mais ne constituent pas toute la maladie. Le nom d'érythémie aiguë désigne un type clinique et hématologique pur, extrême, pourrait-on dire ; ses limites précises doivent être respectées.

Ainsi, nous croyons devoir refuser le nom de maladie de Di Guglielmo au cas rapporté par Sakamoto et Tukune sous le nom de myélose érythémique, dont nous résumons ci-dessous l'observation ; il comportait un syndrome leucémique important, associé de façon constante au syndrome érythémique prédominant. Du reste, l'évolution fut apyrétique et se poursuivit, chez un nourrisson, pendant une année entière.

OBSERVATION VI

A. SAKAMOTO et K. TUKUNE, 1938.

Il s'agit d'un garçon de 19 mois, sans antécédents pathologiques. Depuis le 8^e mois, amaigrissement, augmentation de volume du ventre, épistaxis fréquentes et température sub-fébrile.

Actuellement, poids 9 kg. 100, enfant pâle et sub-ictérique ; purpura cutanéomuqueux ; quelques adénopathies ; gros foie, rate énorme dépassant la ligne médiane et affleurant le pubis.

Evolution rapide, presque sans fièvre, apparition d'ascite ; le syndrome hémorragique se précise. Enfin, une dyspnée intense apparaît et l'enfant meurt 4 semaines après son entrée à l'hôpital.

Recherches effectuées : B. W. et cuti : négatifs. Temps de saignement allongé (12 min. $\frac{1}{2}$) et temps de coagulation normal. Résistance globulaire normale. Réaction de H. van den Bergh indirecte positive. Pas de lésions squelettiques.

Premier examen de sang : anémie intense (1.830.000), hypochrome (val. glob. 0,95), avec thrombopénie (38.400). Cellules nucléées 238.000, dont 65.000 leucocytes et 173.000 éléments rouges. Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles 29,5 ; basophiles 1 ; métamyélocytes 10,1 ; myélocytes 3,5 ; promyélocytes 12 ; myéloblastes 1,5 ; lymphocytes 27,5 ; monocytes 15 %.

Anisocytose, sans mégaloctes vrais ; poikilocytose très marquée et nombreuses hématies basophiles.

Les érythroblastes sont à tous les stades de maturation et souvent en mitose.

Pendant les 4 dernières semaines, le tableau hématologique reste sensiblement le même ; avec des variations dans un sens ou dans l'autre, mais sans augmentation progressive de l'anémie, qui reste constamment hypochrome.

Dans les tout derniers jours seulement, on assiste à une brusque augmentation du nombre des érythroblastes, qui passe en 5 jours de 142.000 à 266.000 ; du reste, les leucocytes augmentent en même temps de 20.000, et le nombre des hématies s'accroît tandis que la valeur globulaire tombe de 0,90 à 0,52. Le jour de la mort, on trouve 2.520.000 globules rouges, 266.000 érythroblastes et 78.000 leucocytes, dont 34 % de polynucléaires neutrophiles ; 1,5 éosinophiles ; 0,5 basophiles ; 3 métamyélocytes ; 3,5 myélocytes ; 7 promyélocytes ; 3,5 myéloblastes ; 37 lymphocytes et 10 monocytes.

Examen anatomique : la rate, qui pèse 660 gr., est le siège d'une métaplasie myéloïde intense ; la moelle osseuse présente une forte hyperplasie des deux séries, myélocytaire et érythroblastique, avec prédominance des cellules les plus jeunes et diminution considérable des polynucléaires adultes et des mégacaryocytes. De plus, on trouve des zones de métaplasie myéloïde (de type à la fois myélocytaire et érythroblastique) dans divers organes : reins, ganglions lymphatiques, foie, tissu sous-dural, etc...

Cette observation présente un grand intérêt par l'examen anatomique complet qui l'accompagne : celui-ci montre que dans ces syndromes mixtes, la prolifération myéloïde hétérotope peut être, elle aussi, de type mixte avec participation de la lignée rouge. La constatation d'une prolifération érythroblastique mêlée à la prolifération myéloblastique dans les reins, les ganglions, la dure-mère, etc... représente un document d'une certaine rareté qui mérite d'être retenu pour son importance théorique.

2° FORMES ÉRYTHROBLASTIQUES DES MYÉLOSES ALEUCÉMIQUES

Nous touchons à l'un des chapitres les plus obscurs et les plus discutés de la pathologie sanguine. L'individualité du groupe des myéloses aleucémiques (on pourrait dire : crypto-myéloses), à la dénomination volontairement vague, repose exclusivement sur l'existence d'altérations *anatomiques* communes, sans que le sang circulant témoigne nécessairement de cette altération. C'est donc un groupe d'attente, qu'il est utile de conserver pour le moment.

Le syndrome « myélose aleucémique » de l'adulte, qui peut probablement reconnaître des causes diverses (le rôle de la tuberculose a été prouvé dans certains cas) se caractérise cliniquement surtout par une splénomégalie très importante, avec ou sans gros foie ; l'évolution est chronique ; l'expression hématologique, généralement très discrète, diffère suivant le degré relatif

de la participation de chaque lignée du tissu myéloïde : soit anémie, soit polyglobulie légère, souvent altérations importantes des globules rouges avec présence dans le sang de quelques éléments jeunes érythroblastiques et myélocytaires : enfin syndrome hémogénique. Ainsi s'explique le fait que l'on a pu décrire sous des noms divers (érythroleucémies chroniques, splénomégalie érythroblastique, anémie avec splénomégalie et myélémie, maladie érythroblastique de P.-E. Weil avec ses formes masquées dites crypto-érythroblastoses, myélome aleucémique mégacaryocytaire de Favre, Croizat et Guichard), des affections dont le substratum anatomique est rigoureusement le même.

Le processus pathologique est assez strictement localisé à la rate ou au couple spléno-hépatique et respecte en général la moelle osseuse ; celle-ci est normale ou peu active, quelquefois même complètement fibreuse, fonctionnellement inexistante ; il en était ainsi notamment dans la récente observation de M. Dechaume (1), où la myélome splénique, de type surtout érythroblastique et mégacaryocytaire, s'accompagnait d'une véritable ostéofibrose généralisée.

Certains syndromes érythroblastiques aigus se rapprochent à la fois de ce groupe et de la myélome érythromique aiguë proprement dite.

Par exemple nous rappellerons l'observation de Storti, dont nous avons déjà parlé ; si elle se présentait à première vue comme une érythémie aiguë, l'existence d'une fibrose médullaire la rapproche, du point de vue

(1) Soc. Médicale des Hôp. de Lyon, séance du 13 mai 1941.

anatomique, d'une façon surprenante des faits dont nous venons de parler ; or il semble que pour le moment l'anatomie fournisse la seule base vraiment solide d'une classification de ces cas un peu disparates. Quoi qu'il en soit, un tel cas présente autant d'analogie avec une affection qu'avec l'autre, et nous pensons qu'il faut le considérer comme un terme de passage provisoirement inclassable. La littérature renferme d'autres cas analogues, que nous ne pouvons envisager dans ce travail.

Mais nous placerons ici une observation qui nous a été communiquée et dont l'interprétation est difficile.

OBSERVATION VII

MM. PALIARD et VACHON, 1941 (1).

Mlle S... est une enfant de 12 ans $\frac{1}{2}$, vigoureuse, sans antécédents pathologiques notables. En septembre 1938, en pleine santé, l'enfant ressent une douleur vive dans l'hypocondre gauche et s'alite avec une température à 38°. Dès ce moment, on constate la présence d'une très grosse rate, débordant de 10 cm. le rebord costal. Toutes les recherches qui tendent à mettre en évidence une cause infectieuse ou parasitaire restent négatives. Mais dès ce moment, l'anomalie sanguine est manifeste et consiste en une érythroblastose légère avec leucocytose et réaction lymphoblastique (ou monoblastique ?), mais sans anémie. Pendant 2 mois, le tableau clinique se complète peu à peu : le teint devient très pâle, l'embonpoint reste normal, la température s'élève par poussées irrégulières autour de 39° et 40° ; la rate augmente et dépasse l'ombilic, le foie s'hypertrophie de façon plus modérée.

(1) Observation présentée à la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon le 13 mai 1941.

Toutes les tentatives thérapeutiques restent sans effet (traitement d'épreuve au tartre stibié, opothérapie hépatique, radiothérapie splénique et générale).

Au cours de cette évolution, les signes sanguins se sont progressivement modifiés : aucune anémie, chiffre leucocytaire normal ou un peu élevé, avec présence de « cellules jeunes » dont la nature n'est malheureusement pas précisée (probablement lymphoblastes) et surtout érythroblastose de plus en plus accentuée (jusqu'à 20 ou 30 % des cellules nucléées) ; quelques altérations des hématies (anisocytose), qui sont hypochromes (val. glob. 0,7 à 0,8).

Le 11 octobre (Dr VINCENT), on trouve 4.300.000 G. R., avec 65 % d'hémoglobine (val. glob. 0,7), et 9.000 cellules nucléées. dont : polynucléaires neutrophiles 32, éosinophiles 1, basophiles 1 ; lymphocytes 14 ; moyens mononucléaires 11 ; grands mononucléaires 5 ; myélocytes 1 ; cellules jeunes 7 ; érythroblastés 28 %.

Myélogramme : Polynucléaires neutrophiles 11, éosinophiles 1 ; métamyélocytes 4,9 ; myélocytes 13 ; lymphocytes 1,5 ; moyens mononucléaires 0,5 ; monocytes 0,5 ; cellules-souches (?) 22,7 ; hémocytoblastes 1,2 ; mégalo blastes 9,9 ; normoblastes 33,5 ; gigantoblastes 0,3.

Dans la suite, le nombre des érythroblastés sanguins augmente encore, avec apparition de formes de plus en plus jeunes.

L'état général s'aggravant de plus en plus, on décide, en dernière extrémité, de tenter la splénectomie ; celle-ci est exécutée par le Dr Ricard, le 22 novembre 1938 ; anesthésie à l'éther ; extériorisation rapide d'une rate volumineuse, adhérente au pôle supérieur ; ligature du pédicule et section. Pas de choc ; on laisse un drainage. On a l'impression, à ce moment, que l'enfant résistera, contre toute attente ; on fait une transfusion, et c'est au cours de celle-ci que la tension s'effondre et que la mort survient.

La vérification anatomique complète n'a pu être pratiquée.

Examen anatomique de la rate (D^r P. CROIZAT). La rate pèse 2 kgr. Au point de vue histologique, son architecture est profondément bouleversée. Le parenchyme splénique a subi une véritable homogénéisation ; les corpuscules lymphoïdes ont disparu et la pulpe rouge est également très remaniée.

La trame splénique a été remplacée par un tissu composé de travées fibreuses d'épaisseur variable, délimitant entre elles soit de petits alvéoles, soit des espaces plus larges. Ces cavités sont occupées par des nappes d'éléments de la série rouge en très grande abondance : hématies adultes, hématies nucléées à noyau punctiforme, très basophile et très dense. On rencontre aussi des cellules de plus gros volume, en général arrondies, à noyau clair, nucléolé, à protoplasme basophile. Ces éléments variés répondent soit à des cellules jeunes de la série hémocytoblastique, soit à des pro-érythroblastes. Ces éléments jeunes ont tendance à se grouper en petits îlots plus ou moins entourés d'hématies adultes.

On rencontre, en de très rares points, de vastes cellules à noyau bourgeonnant, tantôt d'aspect clair, tantôt au contraire plus dense. L'aspect de ces éléments géants rappelle tout à fait celui des mégacaryocytes ; ils sont très peu nombreux.

On ne trouve pas de polynucléaires en quantité appréciable et la population cellulaire semble appartenir avant tout à la série rouge jeune ou adulte. Suivant les points et suivant les zones, les cellules jeunes sont plus ou moins abondantes ; dans l'ensemble, les éléments adultes semblent dominer dans la coupe.

A noter, au voisinage des nappes sanguines, de petites infiltrations pigmentaires intra-cellulaires.

Il ne subsiste des éléments normaux que des artérioles de corpuscules de Malpighi encore visibles, le tissu lymphoïde qui les entoure ayant complètement disparu ; et que des sinus de la pulpe rouge encore nettement reconnaissables et dont les cellules de revêtement semblent parfois donner naissance aux éléments jeunes de la série rouge.

En résumé, infiltration diffuse du parenchyme splénique par des éléments de la série rouge à différents stades de leur évolution, disparition presque totale de l'architecture normale, présence de quelques mégacaryocytes très rares.

Il semble légitime de présenter ce cas comme une myélose érythémique aiguë ; du moins, il s'agit d'un syndrome érythroblastique aigu fébrile, avec myélose splénique intense de type érythroblastique presque pur. Mais s'agit-il vraiment d'une myélose primitive systématisée, au sens où l'entend Di Guglielmo ? Le manque d'examen anatomique complet ne permet pas de répondre de façon certaine, et nous préférons présenter cette observation avec quelques réserves, sans conclure formellement. Il faut insister sur deux caractères bien particuliers : 1° l'absence d'anémie ; 2° la prédominance splénique du processus, attestée par le volume énorme de la rate et par le peu d'intensité de la prolifération médullaire révélée par le myélogramme. Maladie de Di Guglielmo sans anémie : c'est presque une contradiction ; myélose splénique érythroblastique à évolution aiguë : c'en est une autre. C'est pourquoi nous considérons que ce cas, si différent de celui de Storti, constitue peut-être lui aussi une forme de passage entre les deux affections.

On peut toutefois essayer de l'interpréter. Dans l'hypothèse d'érythémie aiguë, processus nécessairement systématisé, l'absence d'anémie peut s'expliquer par le fait que le processus serait purement hyperplasique, sans arrêt de maturation ; mais alors pourquoi cette évolution aiguë ? Nous avons vu que précisément les

formes de la maladie de Di Guglielmo où l'arrêt de maturation est le moins complet, sont celles qui évoluent de façon subaiguë.

Si l'on admet que le taux normal des hématies s'explique par le fait que la moelle osseuse aurait conservé une aptitude fonctionnelle normale ou même l'aurait légèrement exagérée, en présence d'un processus dysplasique localisé à la rate ou au couple spléno-hépatique, il faut admettre qu'on sort du cadre de l'érythémie aiguë proprement dite.

Il y aurait un moyen de tout concilier : ce serait de se rallier aux conclusions de la discussion qui suit le rapport de Di Guglielmo en 1936, et d'admettre avec l'école italienne que certaines splénomégalias érythroblastiques (observation Griva et Angeleri, qui correspond exactement à la maladie érythroblastique de P.-E. Weil) constituent une véritable « érythémie chronique de l'adulte, hyperplasique sans anaplasie ». L'observation que nous discutons serait alors un terme de passage entre cette affection et l'érythémie aiguë proprement dite, dont elle n'aurait pas le caractère fondamental d'anémie grave. Mais nous avons vu, et une récente discussion à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon l'a bien montré, que ce serait forcer les faits que de vouloir individualiser actuellement une myélose érythémique chronique de l'adulte.

3° FORMES DE PASSAGE ENTRE ÉRYTHRÉMIE AIGUE ET POLYGLOBULIE

La question fut posée pour la première fois par l'observation de Benedetti (1936), plus tard par celle de Dustin (1937).

Rappelons que celle-ci concerne un homme de 59 ans, traité depuis des années pour une maladie de Vaquez, chez lequel s'installe brutalement une anémie grave, progressive, fébrile, avec inondation sanguine par de nombreux érythroblastes (plus de 50.000 par mm^3) ; ce syndrome évolue rapidement et entraîne la mort en un mois. La prolifération érythroblastique est intense, mais limitée à la moelle osseuse, la rate étant simplement pléthorique ; dans la moelle comme dans le sang circulant, ce sont les formes les plus évoluées (orthochromatiques) qui dominent. Il existe accessoirement une prolifération assez active des éléments réticulo-endothéliaux de la moelle et de la rate.

Ce cas n'est pas isolé dans la littérature ; plusieurs auteurs ont décrit antérieurement des anémies terminant des polyglobulies, avec un grand nombre d'hématies nucléées dans le sang. Mais Benedetti d'abord, puis Dustin, sont les premiers à rapprocher ces faits de la myélose érythémique aiguë de Di Guglielmo. Nous ne rappellerons pas les nombreuses discussions engagées sur ce sujet à la suite des publications de Nolli et Benarioio (1936-1937).

En réalité, il faut faire une importante distinction, et se souvenir de la dissociation qui peut exister entre le

trouble prolifératif proprement dit et le trouble de la maturation cellulaire, dans beaucoup de processus hyperplasiques des tissus hématopoïétiques. La maladie de Vaquez est très justement définie par Di Guglielmo comme une « myélose globale hyperplasique simple », sans anaplasie et sans métaplasies myéloïdes hétérotopes. On conçoit fort bien qu'à un moment donné, pour une raison que nous ignorons, le défaut de maturation (anaplasie) puisse apparaître et devenir prépondérant ; la myélose étant globale, si l'anaplasie prédomine sur la série granuleuse on assiste à l'apparition d'un *syndrome leucémique* (les observations en sont nombreuses) ; si au contraire, l'anaplasie prédomine sur la série rouge, c'est un *syndrome érythémique* qui prendra la place de la polyglobulie simple. Les deux ordres de faits sont parfaitement homologues. Mais, dans les uns comme dans les autres, on n'assiste jamais à l'apparition de métaplasies myéloïdes hétérotopes ; médullaire pendant sa phase polyglobulique, le syndrome reste purement médullaire à sa phase érythémique ou leucémique terminale.

Mais on n'appelle pas leucémie aiguë une poussée aiguë au cours d'une leucémie myéloïde chronique ou à la fin d'une leucémie à polynucléaires. A plus forte raison ne doit-on pas non plus, à notre avis, qualifier d'« érythémie aiguë », maladie de Di Guglielmo, une poussée aiguë avec syndrome érythémique terminant une maladie de Vaquez. De même qu'il faut laisser son autonomie anatomo-clinique à la leucémie aiguë, nous pensons qu'il faut laisser la sienne à l'érythémie aiguë, maladie primitive.

CHAPITRE III

ETATS ERYTHREMOÏDES

Nous voulons désigner par ce terme, homologue de celui d' « états leucémoïdes » créé par Naegeli, des faits caractérisés par l'apparition d'un syndrome analogue à celui de l'érythémie aiguë, mais secondaire et *réversible*, donc passager. Il s'agit de certaines érythroblastoses secondaires où la prolifération érythroblastique prend le caractère érythrémoïde, à la fois hyperplasique et anaplasique.

Un état érythrémoïde pourra être réalisé parfois à la suite d'une splénectomie, et de façon assez durable ; il pourra être l'expression maxima de la réaction « plastique » de la moelle osseuse au cours d'une anémie grave. Il n'est pas question de faire ici une étude bibliographique complète de cette partie très accessoire de la question qui nous occupe. Nous donnerons simplement un exemple recueilli parmi des publications récentes ; nous regrettons de n'avoir pu prendre connaissance de

celle de Chini, relative à un cas de réaction érythrémôïde apparue au cours de la grossesse et guérie (fait apparemment paradoxal) à la suite d'une splénectomie pratiquée d'urgence pour rupture de la rate.

L'observation rapportée par Forconi (1939) concerne également une anémie grave au cours de la grossesse, avec hépatosplénomégalie et évolution rapide résistante à l'hépatothérapie. Avec 1.000.000 globules rouges (val. glob. 1) et 3.000 leucocytes, la formule leucocytaire était la suivante : polynucléaires 70, lymphocytes 26 et monocytes 4 % ; 6 érythroblastes pour 100 leucocytes. Mais le myélogramme donnait la formule suivante : hémocytoblastes 0,8 ; myéloblastes 1,2 ; promyélocytes 2 ; myélocytes 10,4 ; métamyélocytes 10,6, polynucléaires 9,4 ; cellules histiôïdes 0,8 ; pro-érythroblastes 0,4 ; érythroblastes basophiles 39,2 ; polychromatophiles 17,2 ; orthochromatiques 5 ; mégalo-blastes 0,8 ; érythroblastes en mitoses 2,2 % ; soit près de 65 % d'éléments de la série rouge, sur des frottis riches en cellules dénotant une moelle très active.

La ponction splénique révélait l'existence d'une métaplasie érythroblastique de la rate.

Il est certain que ce tableau clinique et hématologique, différent de celui de l'anémie pernicieuse gravidique, pourrait en imposer pour une érythrémie aiguë, surtout avec le caractère anaplasique de la moelle osseuse, réalisant presque un hiatus érythrémiq-ue complet. L'auteur ne précise pas si la malade était fébrile ; ce serait un argument important pour le diagnostic.

L'évolution a été arrêtée par l'accouchement, et le tableau sanguin tendait à revenir lentement à la normale lorsque, 6 mois plus tard, la malade fut perdue de vue.

Nous ne savons pas encore grand chose de ces états érythrémôïdes, et nous ne pouvons ici que signaler leur existence, dans l'attente de plus nombreux documents.

*
**

Parmi les syndromes érythroblastiques aigus rencontrés en clinique, il en est qui ne se rapprochent même pas des limites des cadres connus. On peut être tenté de les interpréter, de façon à étendre ces derniers en multipliant les formes atypiques ; il ne faut le faire qu'à bon escient, en s'appuyant sur des observations indiscutables ; on risque, en effet, de compliquer des questions où la clarté n'a été obtenue qu'avec peine, et pour faciliter le travail de ceux qui compléteront plus tard les classifications actuelles, il vaut mieux verser les documents épars dans un dossier d'attente. C'est ce que nous avons voulu en faisant l'étude critique des formes atypiques de la maladie de Di Guglielmo ; nous avons vu que certaines observations rangées sous ces diverses étiquettes devaient être plutôt considérées comme des termes de passage entre cette maladie autonome, bien définie, et d'autres affections déjà connues.

Mais parmi les cas publiés sous le nom de myélose érythrémique aiguë, il en est qui, tout en ne répondant pas à son individualité anatomo-clinique, ne peuvent pas même être placés au voisinage de cadres connus. Force est donc de les verser au dossier des « inclassables ».

Ainsi, il nous semble difficile d'admettre parmi les observations authentiques de maladie de Di Guglielmo celle de P. Chevallier (obs. XXIX de Mme de Rodellec), du moins sans preuve anatomique. Certes, au moment où la malade a été observée, bien des signes étaient en faveur de ce diagnostic : état fébrile avec anémie intense (1.592.000) hyperchrome (1,32), présence de très nom-

breux érythroblastes dans le sang (51.900 par mm³) avec des altérations importantes des hématies, enfin monocytose considérable (54 %, sur 14.080 leucocytes). La ponction sternale montrait une moelle presque exclusivement érythroblastique (82 %) avec une petite réaction myéloblastique. Toutefois la rate était normale, ce qui paraît surprenant lorsqu'on constate que l'érythroblaste existait depuis 4 mois au moins. L'évolution se fit rapidement vers la mort, un mois plus tard. Cette malade présentait en outre un syndrome hémorragique de type surtout hémogénique, mais ce qui est troublant, c'est qu'il évoluait déjà depuis plus de deux ans et avait entraîné depuis un an des troubles importants de l'état général.

On peut donc penser qu'il s'agit peut-être d'une érythroblastose secondaire, d'un processus réactionnel ayant dépassé son but jusqu'à réaliser un véritable syndrome érythémique ; la preuve ne peut en être faite. Mais en tous cas, il ne saurait s'agir à proprement parler d'une myélose aiguë primitive, au sens où l'entend Di Guglielmo.

Quatrième Partie

THERAPEUTIQUE

Jusqu'à présent, la myélose érythémique aiguë n'a jamais été guérie ; les améliorations obtenues n'ont été que passagères et de courte durée. Pourtant, en présence d'une affection aussi grave, on conçoit que les tentatives thérapeutiques aient été nombreuses et énergiques ; nous ne les passerons pas toutes en revue, mais nous résumerons seulement les conclusions que l'on peut tirer de leurs résultats.

Les moyens proposés ou mis en œuvre pour s'attaquer au processus érythémique sont au nombre de quatre : la *splénectomie*, la *roentgenthérapie*, l'*hépatothérapie* et la *transfusion sanguine*.

LA SPLÉNECTOMIE n'a jamais été pratiquée, du moins dans la forme typique de la maladie ; elle n'a été effectuée que dans quelques rares cas, à évolution subaiguë ou chronique, ou dans lesquels la prolifération érythroblastique semble avoir été assez strictement limitée à la rate ; ces cas ne rentrent pas dans le cadre précis de la maladie de Di Guglielmo.

« La maladie est si fatalement progressive, écrit Mme de Rodellec, qu'on ne saurait qu'approuver celui qui aura la hardiesse de l'imposer » ; certes, mais nous pensons aussi, comme elle le dit elle-même auparavant, « qu'il n'est guère tentant de la prescrire ». Même théoriquement, on ne voit pas, en effet, quelles perspectives encourageantes elle pourrait offrir, puisque jamais les lésions ne sont limitées à la rate seule. Au contraire, toute splénectomie déclenche une exagération momentanée de l'activité du tissu médullaire ; cette réaction peut même être durable lorsque ce tissu était déjà préalablement le siège de phénomènes hyperplasiques ; ainsi dans certains cas de maladie de Cooley, où la splénectomie a entraîné une augmentation manifeste et l'érythroblastose, avec présence dans le sang d'éléments très jeunes, pendant des mois ou des années. La moelle osseuse est alors « libérée » de l'action inhibitrice exercée normalement sur elle par la rate ; il semble que cette action s'exerce même lorsque la rate est profondément modifiée et presque totalement envahie par les éléments érythroblastiques en prolifération. Nous ne pouvons pas poursuivre davantage cette discussion, qui déborde du cadre de ce travail.

Quoi qu'il en soit, *dans une affection comme l'érythrémie aiguë, il faut craindre les réactions brusques et désordonnées du système hématopoïétique, à la suite d'une rupture d'équilibre aussi soudaine que celle qu'entraîne l'ablation de la rate.*

Toutefois, en l'absence de toute autre ressource, peut-être la tentative mérite-t-elle d'être faite.

LA ROENTGENTHÉRAPIE. — Dans les formes typiques, véritablement aiguës, de l'érythrémie, il semble qu'elle doive être contre-indiquée.

Les rayons X ont sur les tissus hématopoïétiques une action différente suivant la dose et la technique de l'application : soit stimulation, soit inhibition ; mais quel qu'en soit le sens, il semble que cette action influence surtout la multiplication, plutôt que la maturation cellulaire. Or, dans la myélose érythrémique aiguë, le phénomène hyperplasique et le défaut de maturation sont sensiblement au même degré ; par conséquent, les radiations doivent théoriquement entraîner par leur action stimulante une exagération de l'hyperplasie pathologique, sans toutefois qu'il y ait amélioration qualitative des éléments rouges ; par contre, leur action inhibitrice, si elle diminue la prolifération érythroblastique, n'améliore en rien la maturation des globules rouges ; *dans un cas comme dans l'autre, l'anémie ne sera pas influencée et dans le second, elle risque d'être aggravée.* Cette appréciation toute théorique des effets de la roentgenthérapie trouve une confirmation indirecte dans les résultats désastreux qu'elle a donnés dans la leucémie aiguë.

Mais il en irait peut-être tout autrement dans les formes subaiguës de l'érythrémie, où le défaut de maturation est moins accentué que le processus hyperplasique proprement dit. Dans ces cas, on pourrait théoriquement espérer agir sur ce dernier en recherchant l'effet inhibiteur des rayons X, tout en conservant un taux de globules rouges adultes suffisant. A cet égard, notre observation V apporte un document d'un certain intérêt, puisque chez le malade de MM. Paliard et Vachon, la roentgenthérapie a déterminé une amélioration très nette pendant quelques mois.

L'HÉPATOTHÉRAPIE a été appliquée dans plusieurs cas de maladie de Di Guglielmo. Toutefois, les résultats obtenus sont difficiles à interpréter, soit que cette thérapeutique ait été combinée avec d'autres méthodes (transfusion), soit qu'elle ait été appliquée à une période trop tardive, ou encore à des doses insuffisantes. Chez le malade de Bocchini, les injections massives d'extraits hépatiques ont déterminé immédiatement une diminution des érythroblastes du sang, et les myélogrammes ont montré l'augmentation des formes les plus mûres par rapport aux plus jeunes. Cet effet n'a pas été durable. Une amélioration très sensible a aussi été obtenue chez le malade de Barcaglia (cf. obs. IV).

Que peut-on théoriquement espérer de l'hépatothérapie dans l'érythrémie aiguë ? En ce qui concerne l'action sur le processus érythémique lui-même, *on peut attendre une amélioration de la maturation des éléments de la série normoblastique* ; les cas de Bocchini et de Barcaglia démontrent que la chose est possible. *Mais l'hyper-*

plasie primitive du tissu érythropoïétique ne saurait être influencée en quoi que ce soit.

L'hépatothérapie présente un autre intérêt dans la maladie de Di Guglielmo : elle constitue souvent, nous l'avons déjà dit, un moyen de diagnostic précieux, dans certains cas douteux, pour éliminer l'hypothèse d'une anémie pernicieuse ; en effet, dans la maladie de Biermer, elle possède une action curative rapide et sûre, à condition toutefois d'être appliquée de façon massive, car sans cela elle perd toute sa valeur. Nous avons appris, dans le service de notre maître, M. P.-E. Weil, à administrer aux biermériens le foie sous toutes ses formes et par toutes les voies (foie en nature, cru, ingéré quotidiennement en quantité importante, extraits injectables de qualité éprouvée), en l'associant aux préparations gastriques (poudres et extraits). Une hépatothérapie timide est nuisible parce qu'elle embrouille la situation.

DES TRANSFUSIONS SANGUINES, on peut dire la même chose que de l'hépatothérapie : leur effet est difficile à apprécier ; il semble qu'elles aient pu apporter des améliorations de courte durée, puisqu'elles constituent un palliatif de l'anémie ; mais il ne semble pas qu'elles aient été capables de s'opposer au trouble cyto-évolutif primitif de la lignée rouge.

Comme l'hépatothérapie, elles apportent au diagnostic un argument de grande valeur, puisque leur inefficacité élimine l'hypothèse d'une anémie hémolytique aiguë de Lederer-Brill. Rappelons de quelle façon il faut procéder dans cette dernière maladie : une grande

transfusion massive, suivie de petites transfusions répétées, quotidiennes d'abord, puis plus espacées. Le plus souvent, l'effet est obtenu très rapidement, et quelquefois la première transfusion fait baisser la fièvre.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES ACCESSOIRES. — Nous ne signalons que pour mémoire les divers moyens que l'on peut essayer de mettre en œuvre : fer, médications coagulantes, si un syndrome hémorragique important survient ; vitamines (C et K), etc... Enfin, nous ne parlerons pas du traitement des symptômes contingents (respiratoires, cardio-vasculaires) et des complications.

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Etant donné le manque de données précises et la rareté des cas identifiés et publiés jusqu'ici, il est difficile de fixer une conduite thérapeutique précise ; nous n'en sommes malheureusement encore qu'à la période des tâtonnements. Surtout, la cause de la maladie étant ignorée, le traitement ne saurait prétendre à être étiologique ; c'est à peine s'il peut essayer d'être pathogénique, en s'attaquant au processus ana-hyperplasique qui constitue le substratum de la maladie.

Voici, à notre avis, les principes qui peuvent actuellement déterminer la conduite à tenir :

— dès que le diagnostic est soupçonné, en présence d'une anémie aiguë fébrile, il n'y a pas de temps à perdre ; il faut agir vite et énergiquement ;

— dans un premier temps, on mettra en œuvre successivement les moyens qui permettent d'éliminer certains diagnostics : d'abord les transfusions, qui pourront ne pas être poursuivies si leur effet n'est pas rapide et n'entraîne pas, dès les premiers jours, la chute de la fièvre ; puis ensuite l'hépatothérapie appliquée de façon correcte, massive. Si au début la clinique et l'hématologie laissent subsister un doute quant à la possibilité d'une anémie pernicieuse (mégalo-blastose importante, hyperchromie), elle sera poursuivie seule pendant quelques jours, et ses effets seront vérifiés par l'examen du sang et de la moelle osseuse ;

— dans un deuxième temps, *le diagnostic d'érythrémie aiguë étant assuré, l'hépatothérapie sera poursuivie et éventuellement associée à des transfusions, ces deux méthodes étant alors utilisées comme simples palliatifs, dont on peut espérer qu'elles obtiendront un retard de l'issue fatale. Si une amélioration temporaire est alors obtenue, on sera peut-être autorisé à profiter de ce répit pour faire un prudent essai de radiothérapie, en se souvenant que les deux méthodes ont des domaines d'action différents, les radiations s'attaquant à l'hyperplasie et le foie favorisant la maturation cellulaire. Cet essai sera contrôlé par des examens répétés de la moelle osseuse, mais c'est d'emblée l'effet inhibiteur qu'il faudrait alors rechercher, et la méthode de choix serait probablement la télé-roentgenthérapie, dont l'application dans les hémopathies a été minutieusement réglée par Marchal et Mallet dans leur service de l'hôpital Tenon. Une telle tentative ne semble pas avoir encore été faite ; elle exi-*

gerait de la part du thérapeute de l'autorité, de l'audace et une technique rigoureuse. Il est douteux que les conditions qui l'autoriseraient se trouvent réalisées dans les formes aiguës de la maladie.

Mais il en va tout autrement *dans les formes subaiguës* où, comme nous l'avons dit, la fonction de maturation est relativement moins troublée. Dans ce cas, *il semble que l'on puisse sans danger immédiat essayer de s'attaquer par les radiations au processus hyperplasique, à la faveur d'une hépatothérapie menée simultanément et avec énergie, c'est-à-dire en « se couvrant » du côté du danger que représenterait l'aggravation excessive de l'anémie par les rayons X.*

CONCLUSIONS

I. — La myélase érythémique aiguë ou maladie de Di Guglielmo, représente une entité morbide bien définie par ses caractères anatomiques et cliniques.

Anatomiquement, elle consiste dans une hyperplasie primitive des éléments du système réticulo-endothélial ; celle-ci affecte plus spécialement le tissu myéloïde, normotope et hétérotope ; elle est orientée dans le sens érythroblastique.

L'hyperplasie s'accompagne d'un arrêt plus ou moins complet de maturation de l'érythroblaste, qui demeure au stade basophile (hiatus érythémique).

Cliniquement, elle s'exprime par une anémie grave progressive, avec splénomégalie et hépatomégalie, souvent accompagnée d'un syndrome hémorragique, et par une érythroblastose sanguine d'importance variable. L'évolution, fébrile, aboutit fatalement à la mort.

II. — Elle est distincte de la maladie érythroblastique dysgénétique, triade de la période péri-natale.

Sa cause est inconnue.

Il faut la rapprocher de la leucémie aiguë ; de même que celle-ci, elle représente l'un des types purs des myéloses hyperplasiques aiguës ; entre elles prennent place une série de types intermédiaires, mixtes, dits érythro-leucémiques.

III. — La maladie de Di Guglielmo doit être considérée comme une affection dont les limites sont très précises ; c'est sur quoi, dans ce travail, nous avons voulu insister. Il convient de la distinguer d'un certain nombre de syndromes érythroblastiques aigus ou subaigus.

D'après les documents publiés jusqu'à présent, elle ne comporte pas de *formes anatomiquement ou hématologiquement atypiques*.

Mais des observations récentes, jointes à quelques autres déjà classiques, permettent d'individualiser une *variété clinique* caractérisée par son évolution subaiguë. Celle-ci paraît être, dans une certaine mesure, accessible à la thérapeutique, qui peut en retarder la terminaison fatale.

Vu et approuvé,

Le Doyen :

LÉPINE.

Vu,

Le Président de la Thèse :

MOURIQUAND.

Vu et permis d'imprimer :

Lyón, le 30 Mai 1941.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :

GAU.

BIBLIOGRAPHIE

- BARCAGLIA (A.). — Mielosi eritremica acuta in bambina di 8 anni. *La Pediatria*, 47^o an., n° 3, 5 avril 1939, p. 219-245.
- BARILE (A.). — Sopra un raro caso di emopatia : reticolo-endoteliosi acuta, con eritremia. — Comm. Acad. Med.-Phys. Florence ; in *Lo Sperimentale*, fasc. I, 1931.
- BASERGA (A.). — La Mielosi eritremica acuta (malattia di Di Guglielmo), 1 vol. de 215 pages, avec bibliographie complète. *Pavie*, Tip. Coop., 1938.
- BATTAGLIA (F.) et LEINATI (L.). — Malattie sistemiche trasmissibili degli organi emopoietici del pollo con ricerca sugli elementi morfologici del sangue normale e loro genesi. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, fasc. 1 ; janvier 1929.
- BENEDETTI (G.). — Mielosi eritromegaloblastica e policariocitica (eritropiastrinemia con megaloblastosi). *Att. Soc. It. Ematol.*, p. 24-28 ; in *Haematologica*, vol. 17, fasc. 6 ; 1936.
- BERNARD (J.). — Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intra-médullaires de goudron. — 1^o *Ann. de Méd.*, vol. 40, p. 373 et p. 486 ; 1936. — 2^o *Th. Paris* ; 1936 ; Doin, édit.
- BERTIER (J.). — Le syndrome d'atrophie inflammatoire curable des muqueuses digestives au cours des hémopathies. *Th. Paris* ; 1940.
- BOCCHINI (A.). — Contributo clinico alle eritremie del lattante. *La Pediatria*, vol. 45 ; p. 421 ; 1937.

- BRACALONI (E.). — Sopra un caso di anemia grave a rapido decorso con note di perniciosita e con eritemia. *Riv. di Clin. Med.* ; p. 711 ; 15-30 nov. 1933.
- BRUERA (R.) et PICENA (J.). — Mielosis eritremica. *Rev. de la Soc. de Ped. de Rosario*, p. 80 ; 1937.
- BRUGI (M.). — Mielosi eritremica megaloblastica. *Il Polichinico* (Sez. Prat.) ; 1933.
- CANALÈ (P.). — Sopra un caso di mielosi acuta eritremica normo-eritroblastica con reticolo-endoteliosi. *Riv. di Clin. Med.*, 31° ann. ; n° 9 ; 1930.
- CHEVALIER (P.) et ELY (Z.). — Erythromyélose aiguë. *Soc. Franç. d'Hémat.*, 5 nov. 1938 ; in *Le Sang*, t. 13 ; n° 1, p. 106-109 ; 1939.
- COLARIZI (A.). — La sindrome anemica acuta di Lederer nell'infanzia. *Riv. di Clin. Ped.*, vol. 35 ; n° 6 ; 1937.
- Nuovo contributo alle conoscenze sull'anemia di Lederer. *Il Lattante*, fasc. 12 ; 1939.
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.), SÉE (G.) et SCHRAMECK (Mme S.). — La maladie hémolytique. *Ann. de Méd.*, t. 40 ; n° 3 ; p. 251-285 ; oct. 1936.
- DUSTIN (P.). — A propos d'un cas d'anémie apparue chez un ancien hyperglobulique. — II. Mort par myélose érythémique (Di Guglielmo). *Le Sang*, t. II, n° 2 ; p. 134-145 ; 1937.
- ELLERMANN (V.). — The leucosis of fowls and leucemia problems. — Guldendal, édit., Londres, 1923.
- ESPOSITO (A.). — Mielosi eritremica ipoplastica. *Boll. Soc. Med. Chir. Pavia*, fasc. 5 ; 1926.
- FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — Syndrome hépatosplénique avec réticulo-myélose aleucémique mégacaryocytaire. *XXII^e Congrès de Méd., Paris*, oct. 1932.
- FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Ann. de Méd.*, vol. 35, n° 5 ; 1934.

- FERRANTI (F.). — Discussion sur la communication de BARILE à l'Acad. Med.-Phys. de Florence. *Lo Sperimentale*, fasc. 1 ; 1931.
- FERRATA (A.). — Le Emopatie. 3^e éd. Soc. Edit. Libr. Milan 1935.
- FONTANA (A.). — Sulle mielosi eritremiche pseudoaplastiche. 34^e Cong. Soc. ital. Med. Int. ; Rome, oct. 1926.
- Mielosi eritremica pseudoaplastica. *Haematologica*, vol. 10 ; fasc. 3 ; 1929.
- FONTANA (A.) et PETTINARI (V.). — Di primäre anerythrämische splenoméegale Myelose ; Splenektomie. *Föl. Haematol.*, vol. 40 ; n^{os} 3-4 ; 1933.
- FONTANA (A.) et PETTINARI (V.). — Amartoma congenito in splenomegalia eritremica. *Pathologica*, 15 fév. 1932.
- FORCONI (A.). — Pour confirmer l'importance des ponctions de la rate et de la moelle osseuse dans les myéloses érythrémiqnes sub et aleucémiques. *Le Sang*, t. 13, p. 380-392 ; 1939.
- FORTI (F.). — Su di un caso di mielosi eritremica normoeritroblastica con porpora. *Acad. Med. Phys. de Florence*, 29 janv. 1931 ; in *Riv. Clin. Med.*, n^o 1 ; 1931.
- FRUGONI (C.). — Mielosi eritremica. (Leçon clinique recueillie par ANTONIAZZI (E.). *Il Policlinico* (Sez. Prat.), 4 mai 1936.
- GIERKE (Von). — Ueber fötale Blutkrankheiten. *Virchow's Archiv.*, v. 275 ; p. 330 ; 1930.
- GRIVA (L.) et ANGELERI (C.). — Anemia con eritroblastosi cronica. 2^e Cong. Soc. It. Hemat. ; in *Haematologica*, vol. 17, fasc. 6 ; p. 35-36 ; 1936.
- GUGLIELMO (G. DI). — Ricerche di Ematologia. I. Un caso di eritroleucemia. *Folia Med.*, 1917.
- Eritremie acute. 29^e Cong. Med. Int., Rome, 24-27 oct. 1923.
- Eritremie acute. *Boll. Soc. Med. Chir. Pavia*, fasc. 4 ; 1926.

- Le eritremie. *Haematologica*, vol. 9, p. 301 ; 1928.
 - Morbo di Vaquez, mielosi eritremica, mielosi eritro-leucemica. — in FERRATA : *Le emopatie*, 2^e éd., Milan, 1935.
 - Le Eritremie. *Rapport au 2^e Congrès de la Soc. It. Hémat.*, Turin, 29 mars 1936 ; p. 1-17 ; in *Haematologica*, vol. 17, fasc. 6 ; 1936.
 - L'érythrémie aiguë. *Rev. Belge des Sc. Méd.*, t. 10, n^o 4, p. 200-215 ; avril 1938.
 - Un nuovo caso di mielosi eritremica acuta. *Boll. Soc. Med.-Chir. Catania*, p. 588 ; 15 juil. 1937.
- INTROZZI (P.). — Discussione sulla comunicazione di Di Guglielmo. *Boll. Soc. Med.-Chir. Catania*, p. 593 ; 1937.
- LATTES (G.). — Eritremia acuta a tipo normoblastico in un lattante. *La Pediatria*, vol. 40, fasc. 12 ; 1932.
- LAZZARO (G.). — Mielosi eritremica acuta. *Haematologica*, vol. 14 ; p. 483 ; 1933.
- LEHNDORFF (E.). — Les maladies érythroblastiques. *Le Sang* ; t. 9 ; p. 206 ; 1935.
- LEUBE (Von). — Demonstration eines Falles von Leukanämie. *Würzburg Sitzungsber.*, 1900.
- MANAL (A.). — Le eritremie acute (Contributo clinico ed anatomopatologico). *Arch. dell'Ist. Bioch. It.* ; fasc. 4, 1933.
- MARIOTTI (D.). — Ulcere gastriche multiple in mielosi acuta eritremica normoeritroblastica con reticoloendoteliosi. *Riv. di Clin. Med.*, 31^e ann., n^o 9 ; 1930.
- MIRAGLIA del GIUDICE (M.). — Mielosi eritremica e mielosi eritroleucemica in due lattanti. *La Pediatria*, n^o 9 ; 1936.
- MOURIQUAND (G.) et WENGER (G.). — L'érythromyélrose aiguë chez l'enfant. *Journ. de Méd. de Lyon*, 22^e ann., n^o 511, p. 155-162 ; 20 avril 1941.
- NAEGELI (O.). — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Springer, édit., Berlin, 1931.

- BENAROIO (O.) et NOLLI (B.). — Considerazioni sulla malattia di Vaquez. 2° Congrès Soc. It. Hemat., Turin, 1936 ; p. 41-43 ; in *Haematologica*, t. 17, fasc. 6.
- NOLLI (B.) et BENAROIO (O.). — Il morbo di Vaquez (Policitemia rubra). *Haematologica*, vol. 17, fasc. 8, p. 645 ; 1936.
- NOLLI (B.) et BENAROIO (O.). — Ancora sulla sistemazione nosografica delle eritremie croniche. *Haematologica*, vol. 18, fasc. 3 ; 1937.
- NOTO (C.). — Mielosi eritromegaloblastica in lattante. *Pediatrica del medico pratico*, vol. 8, n° 2 ; 1933.
- OBERLIN (C.) et GUÉRIN (M.). — Leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules. *Bull. Assoc. Franç. Et. Cancer*, t. 23, n° 1 ; janv. 1934.
- OBERLIN (C.) et GUÉRIN (M.). — Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. Etude anatomo-clinique et expérimentale. *Le Sang*, t. 8, n° 8, p. 892-924 ; 1934.
- OMODEI-ZORINI. — Eritremia acuta megaloblastica con fenomeni di porpora emorragica. *Boll. Soc. Med.-Chir. Pavia*, fasc. 5 ; 1927.
- PARADISO (F.). — Su di un caso di eritremia cronica con ipertrofia del cuore. *Arch. it. Ped. e Puericult.*, vol. I, fasc. 5 ; 1933.
- PÉHU (M.). — La myélose érythémique aiguë. *Le Nourrisson*, juil. 1939.
- PÉHU (M.) et NOËL (R.). — Sur les érythroblastoses de l'enfance. *Arch. de Méd. des Enfants*, t. 41, n° 6, p. 321-345 ; juin 1938. (Bibliographie importante, française et étrangère).
- PONTONI (L.). — Su alcuni rapporti citologici ricavati dal mielogramma. *Haematologica*, vol. 17, fasc. 9 ; 1936.
- Aspects cliniques et pathogéniques de l'érythémie chronique familiale, type Cooley. *Rev. Belge Sc. Med.*, t. 10, n° 4, p. 216-226 ; avril 1938.
- POUCHÈ (A.). — Osservazione di un caso di eritremia in lattante di 6 mesi. 2° Congrès Soc. It. Hemat. ; Turin, 1936 ; p. 19-24 ; in *Haematologica*, t. 17 ; fasc. 6 ; 1936.

- PREBIL (M.). — Contributo clinico allo studio delle mielosi eritremiche. *La Pediatria*, vol. 39, fasc. 11 ; 1931.
- ROTH (O.). — Zur Frage der akuten erythrämischen Myelose. *Schw. Mediz. Wschr.* ; 70^e ann. ; n° 24, p. 571-573 ; 15 juin 1940.
- RODELLEC du PORZIC (Mme de). — L'érythromyélose aiguë. *Th. Paris*, 1938 ; A. Legrand, édit.
- SAKAMOTO (A.) et TUKUNE (K.). — Myelosis Erythremica. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* ; t. 76 ; n° 1-2, p. 72-79 ; 22 oct. 1938.
- STEFANUTTI (P.). — Sopra un caso di anemia grave con splenomegalia ed eritemia. *Il Policlinico* (Sez. Med.), 41^e ann., 1934.
- STORTI (E.). — Contributo allo studio della mielosi eritremica. Mielosi eritremica splenomegalica con aplasia mieloide. *Haematologica*, vol. 17 ; 1936.
- STORTI (E.) et DE FILIPPI (P.). — Ricerche sulla mielosi eritremica transmissibile nei polli. Punti di analogia con la mielosi eritremica umana. 2^e Congrès Soc. It. Hémat., Turin, 1936 ; in *Haematologica*, vol. 17, fasc. 6 ; p. 28 ; 1936.
- STORTI (E.) et STORTI (R.). — Blut und Gewebsveränderungen leukämischer und erythrämischer Art durch ins Knochenmark eingespritztes 1-2 Benzopyren. *Klin. Wschr.*, p. 1082 ; 31 juil. 1937.
- STORTI (E.) et MEZZADRA (G.). — Tentatives de culture du virus de la leucémie des poules dans la membrane chorio-allantoïde. *Le Sang*, t. 12, p. 533 ; 1938.
- TARSITANO (F.). — L'eritemia acuta. *Riforma medica*, n° 43, p. 1645-1649 ; 29 oct. 1938.
- VILLA (L.). — Le eritropatie primitive nel quadro delle emopatie, con speciale riguardo all'anemia perniciosa e ai problemi ad essa attinenti. *Haematologica*, vol. 10, fasc. 2 ; 1929.
- VECCHIO (F.). — Sulla iperplasia del sistema emoistioide nella mielosi eritremica acuta (malattia di Di Guglielmo). *La Pediatria*, t. 47, n° 4 ; p. 341-350 ; 22 mai 1939.

WEIL (P.-E.). — La leucémie myélogène à polynucléaires neutrophiles. *Le Sang*, t. 7, n° 5 ; p. 445-454 ; 1933.

— Un cas de splénomégalie leucémique à polynucléaires terminée en leucémie aiguë à leucoblastes. *Le Sang*, t. 10, n° 4 ; p. 508-511 ; 1936.

WEIL (P.-E.), ISCH-WALL (P.), PERLÈS (S.) et SCEMAMA (T.). — Un cas de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire diagnostiqué cliniquement par la ponction splénique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} mai 1936.

WEIL (P.-E.), ISCH-WALL (P.), PERLÈS (S.) et SCEMAMA (T.). — La splénomégalie crypto-érythroblastique. *Ann. de Méd.*, t. 40 ; n° 3 ; p. 235-250 ; oct. 1936.

WEIL (P.-E.) et PERLÈS (S.). — La maladie érythroblastique de l'adulte. *Ann. de Méd.*, t. 43 ; n° 1 ; janvier 1938.

WEIL (P.-E.), ISCH-WALL (P.) et PERLÈS (S.). — Un cas de maladie de Biermer avec hépatosplénomégalie étudié par les ponctions couplées des centres hématopoïétiques. *Le Sang*, 12^e année, n° 7 ; p. 754 ; 1938.

WILLIAMSON (C. S.). — Influence of age and sex on hemoglobin ; a spectrophotometric analysis of 999 cases. *Arch. of Intern. Med.* ; t. 18 ; p. 504 ; 1916.

TRAVAUX RÉCENTS

QUI N'ONT PAS PU ÊTRE CONSULTÉS

BIANCHI (C.). — Etude clinique et anatomo-pathologique de la myélose érythrémique aiguë (maladie de Di Guglielmo). *Haematologica*, t. 20 ; p. 213 ; 1939.

CHINI (V.) et MARCONI (F.). — Syndrome érythrémique aigu apparu pendant la grossesse ; guérison après splénectomie pour rupture spontanée de la rate. *Haematologica*, t. 20 ; p. 369 ; 1939.

CIUFFINI (P.). — Myélose érythroleucémique. Etude clinique et anatomique. *Il Policlinico* (Sez. Prat.), t. 46, p. 1415 ; 7 août 1939.

DUQUE (M.). — Myélose érythémique subaiguë. *Act. med. Rio de Janeiro*, t. 3 ; 14 janvier 1939.

MARVAL (L. de) et BOMCHIL (G.). — Pseudo-myélose érythro-leucémique due au barbiturisme chronique. *Semana med.*, t. 2 ; p. 164 ; 20 juil. 1939.

PARADISO (F.) et REITANO (R.). — Maladie de Di Guglielmo ; étude clinique et anatomo-pathologique. *Haematologica*, t. 20 ; p. 947 ; 1939.

TRONCHETTI (F.). — Forme combinée de myélose érythroleucémique globale (maladie de Di Guglielmo) et réticulo-endothéliose. *Rassegna di fisiopath. clin. e terap.* ; t. 11 ; p. 505 ; sept. 1939.

Table des Matières

	PAGES
<i>Introduction</i>	9
<i>Définition. — Historique</i>	11

PREMIÈRE PARTIE

La forme typique de l'érythrémie aiguë, maladie de Di Guglielmo.

CHAPITRE I. — <i>Etiologie</i>	19
CHAPITRE II. — <i>Symptomatologie</i>	21
Etude clinique	21
Etude hématologique	28
I. Les éléments normaux	29
II. Les éléments anormaux	37
CHAPITRE III. — <i>Anatomie pathologique</i>	55
I. Le tableau anatomique complet	55
II. Les ponctions des organes hématopoiéti- ques	63

	PAGES
CHAPITRE IV. — <i>Diagnostic</i>	69
Diagnostic positif	70
Diagnostic différentiel	70
I. Hémopathies aiguës	70
II. Anémies	74
III. Erythroblastoses	81
CHAPITRE V. — <i>Observations récentes</i>	85

DEUXIÈME PARTIE

Etude nosologique.

Aperçu d'ensemble sur la maladie de Di Guglielmo.

<i>Hypothèses sur sa nature et ses causes.</i>	109
Rapports entre la Maladie de Di Guglielmo et les Erythroblastoses de la période péri-natale	115
Rapports entre la Maladie de Di Guglielmo et la Leucémie Aiguë	119
Essai de Systématisation Physio-Pathologique. Les Myéloses Erythrémiqes ..	125
Hypothèses sur les Causes de la Maladie	131
Données fournies par la pathologie humaine	133
Données fournies par la pathologie expérimentale	135

TROISIÈME PARTIE

Essai de classement

de quelques syndromes érythroblastiques aigus ou subaigus.

CHAPITRE I. — <i>Formes anatomo-cliniques atypiques de l'Erythrémie Aiguë</i>	143
Myélose érythémique aiguë à forme mégaloblastique	143
Myélose érythémique aiguë anérythroblastique	145
Myélose érythémique aiguë avec aplasie médullaire	147
Myélose érythémique subaiguë	151
CHAPITRE II. — <i>Formes de passage entre la Myélose Erythémique Aiguë et d'autres affections sanguines</i>	167
Myélose érythroleucémique aiguë	167
Formes érythroblastiques des myéloses aleucémiques	170
Formes de passage entre érythrémie aiguë et polyglobulie	177
CHAPITRE III. — <i>Etats Erythrémoïdes</i>	179

QUATRIÈME PARTIE

Thérapeutique.

Conduite thérapeutique	188
<i>Conclusions</i>	191
<i>Bibliographie</i>	193
